

Université de Montréal

Revue systématique sur les valeurs estimées de paramètres influençant la détection de la
tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage

Par

Nestor Baraheberwa

Département de pathologie et microbiologie

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maîtrise ès sciences* (M. Sc.)
en sciences vétérinaires, option épidémiologie

Janvier, 2020

© Nestor Baraheberwa, 2020

Université de Montréal

Département de pathologie et microbiologie, Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

Revue systématique sur les valeurs estimées de paramètres influençant la détection de la tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage

Présenté par

Nestor Baraheberwa

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Marie-Ève Lambert

Présidente-rapporteuse

Julie Arsenault

Directrice de recherche

Farouk El Allaki

Codirecteur

Julie Paré

Membre du jury

Résumé

La tuberculose bovine est une maladie zoonotique se transmettant principalement par inhalation. C'est une maladie qui peut avoir des répercussions économiques (ex : saisie d'un animal infecté à l'abattoir) et sur les échanges commerciaux, car les pays peuvent bannir l'importation des animaux provenant des pays touchés par cette maladie. Au Canada, le contrôle de cette maladie a commencé en 1923 chez les bovins et a ensuite été appliqué chez les cervidés depuis 1989. Ce programme est composé par la surveillance, la réponse aux éclosions, ainsi que le contrôle des mouvements des cervidés. La capacité de détecter cette maladie lors des activités de surveillance est influencée par la performance des méthodes diagnostiques utilisées à chaque étape de la surveillance. À l'abattoir, la surveillance est effectuée par l'inspection visuelle post-mortem et par différentes procédures diagnostiques réalisées sur des prélèvements de tissus anormaux (histopathologie, réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou culture bactérienne). Chez le cervidé vivant, la surveillance est plutôt réalisée par des tests cutanés ou sérologiques. L'objectif principal de ce projet était de fournir, à travers une revue systématique de littérature, les estimations des valeurs des principaux paramètres pouvant influencer la probabilité de détection de la tuberculose bovine dans un contexte de surveillance de cette maladie à l'abattoir chez les cervidés d'élevage et chez les cervidés vivants. Les études qui ont estimé la probabilité de présence des lésions macroscopiques ont trouvé qu'elle variait de 20% à 100% alors que la probabilité de détection des lésions tuberculeuses était supérieure ou égale à 90%. La valeur estimée de la sensibilité des tests diagnostiques pouvant être utilisés pour la détection de la tuberculose bovine à l'abattoir (histopathologie, PCR et culture) variait de 63.6% à 98.6%. Chez les animaux vivants, les tests sérologiques et sanguins avaient une sensibilité qui variait de faible à élevée (1.4% à 100.0%) alors que les tests cutanés avaient une sensibilité qui variait de 65.0% à 100.0%. Comme le stade de la maladie (temps depuis l'infection) influence la sensibilité de la majorité des tests diagnostiques et que ce facteur n'a généralement pas été rapporté par les études, la performance de ces tests peut difficilement être comparée. La prévalence de la tuberculose estimée lors des études transversales ou de contrôle de la maladie était faible (prévalence au niveau animal au sein d'un troupeau). Une étude effectuée au Canada sur les

facteurs de risque de la tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage a constaté que l'augmentation de la taille du troupeau était associée à une augmentation du risque de positivité (du troupeau) à la tuberculose bovine. Ces informations sur la performance et les limites des méthodes diagnostiques sont essentielles pour orienter le choix du test diagnostique et pour permettre l'évaluation de la sensibilité des activités de surveillance.

Mots-clés : Cervidés, *M. bovis*, Post-mortem, Surveillance, Tuberculose bovine.

Abstract

Bovine tuberculosis is a zoonotic disease mostly transmitted by inhalation of contaminated material. This disease leads to the economic losses (e.g. condemnation of meat from infected animals at the abattoir) and impede trade since countries can stop importing live cervids from tuberculosis endemic countries. In Canada, the control of bovine tuberculosis started in 1923 in cattle and then was implemented in farmed cervids in 1989. This program is composed of surveillance, response to the outbreaks and movement control of cervids. The capacity of detecting this disease during the surveillance activities depends on the performance of diagnostic methods used at each step of the component of the surveillance system. At the abattoir, the inspection is carried out by visual inspection of organs and carcass and diagnostic tests carried on abnormal tissues by using histopathology, PCR or culture. In live cervids, the detection is carried out through skin or serological testing. The main objective of this project was to provide, through a systematic literature review, the estimates of main parameters that can influence the probability of detecting bovine tuberculosis in the context of surveillance activities in farmed cervids at the abattoir and in live cervids.

The probability of presence of macroscopic lesions estimated by studies ranged from 20% to 100% while the estimate of probability of detection of lesions was greater than or equal to 90%. The estimate of sensitivity of diagnostic tests used during bovine tuberculosis surveillance at the abattoir (histopathology, PCR and culture) ranged from 63.6% to 98.6%. In live cervids, studies that investigated the performance of serological tests reported an estimate of sensitivity ranging from low to high (1.4% to 100.0%) while skin tests were reported to have a sensitivity ranging from 65.0% à 100.0%. Given that the stage of the disease affects the performance of most diagnostic test while that variable was not reported by studies, it was difficult to compare the performance of the various tests. Bovine tuberculosis prevalence estimated by studies using a cross-sectional or disease control design reported a low prevalence (prevalence at the animal level within a herd). One study carried out in Canada evaluated the risk factors for bovine tuberculosis infection and found that the increase of herd size was associated with an increase of risk of herd positivity to bovine tuberculosis. This information on the performance and limits of

bovine tuberculosis diagnostic tests is critical for orienting the choice of appropriate diagnostic method and for a valid evaluation of the surveillance activities.

Keywords : Bovine tuberculosis, Cervids, *M. bovis*, Post-mortem, Surveillance.

Table des matières

Résumé	3
Abstract	5
Table des matières	7
Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
Liste des sigles et abréviations	13
Remerciements	16
Introduction.....	17
Recension des écrits	19
Épidémiologie de la tuberculose bovine chez les cervidés.....	19
Agent causal et survie dans l'environnement.....	19
Réservoirs et espèces susceptibles	20
Voies d'infection.....	24
Distribution tissulaire et lésions.....	25
Signes cliniques	27
Voies d'excrétion.....	28
Diagnostic	28
Diagnostic à l'abattoir	29
Diagnostic ante-mortem	30
Description	30
Paramètres influençant la détection.....	31
Facteurs de risque	32

Introduction d’animaux infectés	32
Interaction avec la faune.....	33
Taille du troupeau	33
Ajout de supplément alimentaire	33
Âge.....	33
Sexe	34
Surveillance de la tuberculose bovine chez les cervidés d’élevage au Canada	36
Surveillance à l’abattoir.....	36
Description de la surveillance	36
Paramètres influençant la détection.....	37
Surveillance dans les populations de cervidés vivants	37
Description de la surveillance	38
Objectifs	39
Exposé et analyses des résultats.....	40
Estimating the parameters influencing the probability of detecting bovine tuberculosis in farmed cervids in surveillance activities: A systematic review and meta-analysis.....	40
Abstract	41
1. Introduction.....	42
2. Materials and methods	44
2.1. Systematic review protocol.....	44
2.1.1. Search strategy.....	44
2.1.2. Eligibility criteria.....	45
2.1.3. Screening and data extraction process	46
2.1.4. Quality assessment of evidence.....	46

2.2. Statistical analyses.....	47
3. Results	48
3.1. Probability of presence, detection and submission of macroscopic lesions in infected cervids	48
3.2. Diagnostic test.....	49
3.2.1. Bacterial culture	49
3.2.2. PCR	50
3.2.3. Histopathology	50
3.2.4. Serological and blood tests	50
3.2.5. Skin test.....	51
3.3. Prevalence of bovine tuberculosis in farmed cervids in Canada and USA.....	51
3.4. Risk factors for bTB infection.	52
4. Discussion	52
References.....	59
Figures and tables	69
Supplementary material.....	88
Estimating the parameters influencing the probability of detecting bovine tuberculosis in farmed cervids in surveillance activities: a protocol for a systematic review and meta-analysis	88
Context	88
Study questions	89
Definitions	90
Methods	91
Review team	91
Search strategy	91

Databases	91
Search verification	92
Complementary search	92
Topics of interest	92
Inclusion and exclusion criteria	94
Relevance screening and data extraction	95
Risk of bias assessment	96
Data management	96
Appendix 1: Tables of screening and data extraction tools.....	97
Discussion générale.....	119
Retour sur les résultats	119
Forces et limites de l'étude	122
Directions futures.....	123
Conclusion	124
Références bibliographiques.....	125

Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs de risque des éclosions de la tuberculose survenues dans 167 troupeaux de cervidés canadiens entre 1985 et 1994 (Munroe, Dohoo, McNab et Spangler, 1999)	33
Tableau 2. Prévalence de l'infection à <i>M. bovis</i> confirmée par culture bactérienne selon l'âge des cervidés (wapitis et cerfs de Virginie) sauvages (Shury et Bergeson, 2011).....	34

Liste des figures

Figure 1. Localisation des parcs de Wood Buffalo et Riding Mountain au Canada (Nishi, Shury et Elkin, 2006.	22
--	----

Liste des sigles et abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

APHIS VS: *Animal and Plant Health Inspection Services -Veterinary Services*

bTB : *Bovine tuberculosis*

°C : Degré Celcius

CCT : Test cervical comparatif

ELISA : Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée

IC: Intervalle de confiance

M. bovis. : *Mycobacterium bovis*

MDNR: *Michigan Department of Natural Resources*

MDA: *Michigan Department of Agriculture*

ND : Non déterminé

OIE : Organisation Internationale des Épizooties

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PPD : Dérivé de protéine purifiée

SCT : Test cervical simple

TB : Tuberculose bovine

UFC : Unité formatrice de colonie

USA : *United States of America*

USDA: *United States Department of Agriculture*

WS: *Wildlife Services*

W/m²: Watts par mètre carré

Je dédie ce mémoire de fin d'études à mes parents et à mes amis

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier Dre Julie Arsenault, professeure à l'Université de Montréal. En tant que directrice de mémoire, elle m'a guidé et ses conseils ont contribué à murir ma réflexion.

Mes remerciements s'adressent également à mon codirecteur de recherche, Dr Farouk El Allaki pour sa disponibilité et ses conseils et ses commentaires durant mon travail.

Je remercie Dr Harold Kloeze et Jean Charles Côté pour leur temps et leur participation à ce projet.

Je désire également remercier les membres de mon comité conseil, Dr André Ravel et Dre Julie Paré pour leur implication et suivi dans ma progression lors de mes études.

Je remercie aussi mes collaborateurs sur ce projet, Dr Noel Harrington et Dre Jasmine Dhillon pour leur disponibilité et échange qui m'ont été pertinents.

Je remercie aussi le programme CRVE-Net et le GREZOSP pour le financement.

Introduction

La tuberculose bovine est une maladie zoonotique dont l'agent causal est *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), une bactérie appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (LoBue, Enarson et Thoen, 2010). Il s'agit d'une bactérie se transmettant principalement par la voie respiratoire (O'Reilly et Daborn, 1995). Elle peut infecter plusieurs espèces d'animaux domestiques et sauvages, ainsi que les humains, posant donc des risques pour la santé animale et pour la santé publique (Liss et al., 1994; Nation, Fanning, Hopf et Church, 1999; Spraker, 2005). De plus, c'est une maladie d'importance économique pour l'industrie de l'élevage de cervidés, entre autres parce que la carcasse et les organes d'un animal tuberculeux sont saisis à l'abattoir (Selwyn et Hathaway, 1990). Également, certains pays interdisent l'importation des animaux provenant des zones endémiques (Clifton-Hadley et Wilesmith, 1991; Stärk, Salman, Tempelman et Kihm, 2002).

La tuberculose bovine a été retrouvée dans tous les pays pratiquant l'élevage des cervidés (Thoen et al., 1992; Lisle, 1993; Robinson et Essey, 1993). Les différentes politiques mises en place par ces pays pour contrôler cette maladie variaient de l'abattage de tous les animaux du troupeau infecté par *M. bovis* à l'abattage sélectif, où seuls les animaux réacteurs au test cutané étaient abattus (Griffin et Mackintosh, 2000). Pour accompagner ces politiques de contrôle de cette maladie, les recherches utilisant des méthodes de microbiologie et d'immunologie moderne ainsi que des techniques moléculaires avancées ont été utilisées pour améliorer les méthodes de diagnostic de cette maladie (Griffin et Mackintosh, 2000).

Au Canada, un programme d'éradication de la tuberculose bovine a été mis en place chez les bovins en 1923 par Agriculture Canada (Harrington, Howden et Turcotte, 2014). Ce programme a permis de réduire la prévalence de la tuberculose bovine (basée sur les animaux réacteurs au test cutané), qui était alors de 4% chez les bovins, à environ 0.1% en 1970. Le programme a ensuite été révisé en 1979 afin d'ajouter la surveillance à l'abattoir, des enquêtes dans les troupeaux infectés et l'abattage des animaux susceptibles d'avoir été exposés. Cet ajout a permis de réduire la prévalence nationale chez les bovins à 0.01% à la fin des années 1980 (Harrington, Howden et Turcotte, 2014). Parallèlement, l'élevage des cervidés et d'autres gibiers ainsi que leur

commercialisation se sont intensifiés au début des années 1980. Le programme de surveillance nationale a donc été révisé en 1989 afin d'inclure également les cervidés, les bisons et les autres ongulés d'élevage considérés comme des réservoirs potentiels de la tuberculose bovine pouvant entraîner sa réémergence (Koller-Jones et al., 2008; Harrington, Howden et Turcotte, 2014).

Chez les cervidés d'élevage, le programme canadien de surveillance inclut la surveillance réalisée à la ferme et à l'abattoir, la réponse aux éclosions, le contrôle des mouvements des cervidés et la gestion des réservoirs de la maladie (Harrington, Howden et Turcotte, 2014). Le déplacement des cervidés nécessite la délivrance d'un permis qui est conditionnel à la démonstration d'un statut négatif à la tuberculose et la brucellose bovine. Bien que cette dernière procédure génère des données de surveillance, elle requiert des investissements significatifs du gouvernement fédéral et représente un risque de blessure pour les cervidés et les personnes réalisant les manipulations lors des procédures diagnostiques. Afin d'évaluer si les exigences liées au déplacement des cervidés peuvent être abolies sans compromettre l'efficacité du système de surveillance, il devient nécessaire d'évaluer la sensibilité du système actuel de surveillance de la tuberculose bovine, mais aussi d'évaluer si des alternatives potentielles acceptables pour l'industrie pourraient remplacer ce permis tels que des tests sérologiques à l'abattoir ou autres tests réalisés lors de l'exportation des cervidés vivants. En vue d'évaluer la sensibilité du système de surveillance, la première étape consiste à effectuer une revue systématique afin d'identifier les paramètres qui influencent la probabilité de détection de la tuberculose bovine au niveau de chaque procédure de ce système de surveillance chez les animaux vivants ou à l'abattoir ainsi que la prévalence et les facteurs de risque d'infection de la tuberculose bovine.

Recension des écrits

Cette revue de littérature vise d'abord à décrire les différentes caractéristiques de l'épidémiologie de la tuberculose bovine dans les populations de cervidés d'élevage au Canada. La surveillance de la tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage réalisée au Canada sera ensuite décrite en vue d'identifier les principaux paramètres pouvant influencer la capacité de détection de la maladie tant à l'abattoir que chez l'animal vivant. La majorité des caractéristiques de cette maladie étant similaires chez les cervidés d'élevage et sauvages, la littérature se rapportant à ces deux types de cervidés a été considérée. À l'occasion, la tuberculose bovine chez les bovins et/ou d'autres espèces susceptibles a été aussi considérée afin de comparer certains aspects de cette maladie.

Épidémiologie de la tuberculose bovine chez les cervidés

Agent causal et survie dans l'environnement

Mycobacterium bovis est une bactérie aérobie, à Gram positif et à croissance lente, nécessitant de 16 à 20 heures pour produire une seule génération (Rodriguez-Morales et Castañeda-Hernández, 2014). Bien que la durée de survie de la bactérie dans l'environnement dépende des substrats et des conditions environnementales, les bactéries du genre *Mycobacterium* possèdent des parois leur conférant une résistance naturelle à certaines conditions adverses (Leeming, 1991). Le potentiel de survie dans l'environnement est un élément important à considérer en vue d'éradiquer la maladie dans les troupeaux infectés.

La survie varie d'abord en fonction de l'exposition aux rayons ultraviolets et de la température ambiante. En évaluant la survie de l'agent sur différents substrats, une survie plus courte (12,3 jours) a été observée de mai à août, période qui était caractérisée par les moyennes de la température (21,7 °C) et de la radiation solaire (149,9 watts par mètre carré (W/m²)) les plus élevées de l'année, alors que la survie était de 38 jours pendant les autres périodes de l'année où les moyennes de la température et de la radiation solaire variaient respectivement de 0,3 à 2,8°C et de 24,3 à 80,0 W/ m² (Fine, Bolin, Gardiner et Kaneene, 2011). À une température comprise

entre 12 et 24 °C, la bactérie peut survivre dans l'environnement pendant 18 à 332 jours selon l'exposition ou pas à la lumière du soleil (The Center for Food Security & Public Health, 2007). D'autres études ont évalué les temps de survie de la bactérie dans différents types de substrats. Ainsi, il a été constaté que la lumière du soleil peut tuer les bacilles en culture en quelques heures alors qu'ils demeurent viables plus de 7 semaines si contenus dans le pus ou autres sécrétions (Maddock, 1933). Mélangée avec de la matière organique et exposée au soleil à température de 24 à 34°C, la bactérie peut demeurer viable respectivement de 22 à 47 semaines (Duffield et Young, 1985). En inoculant 50 000 unités formatrices de colonies (UFC) dans différents substrats (blé, foin, sol, eau), la durée moyenne de survie variait aussi selon le type de substrat, car pendant l'été, elle était de 7 jours dans le blé, 3 jours dans le foin, environ 16 jours dans le sol et 23,5 jours dans l'eau (Fine, Bolin, Gardiner et Kaneene, 2011). Une autre étude a évalué le temps de survie de la bactérie suite à une inoculation de $1,1 \times 10^6$ UFC dans différents suppléments alimentaires donnés aux cerfs de Virginie tels que le blé, la betterave à sucre, les pommes, les carottes, le foin et les pommes de terre et ensuite exposés à des températures de -20 °C, 8 °C et 23 °C. La bactérie a été isolée sur tous ces suppléments exposés à ces différentes températures pendant 7 jours; alors qu'exposés à 23 °C pendant 112 jours, la bactérie a été seulement isolée dans les pommes, le blé et les pommes de terre (Palmer et Whipple, 2006).

Réservoirs et espèces susceptibles

Bien que les bovins soient considérés comme les principaux hôtes réservoirs, la bactérie peut infecter les humains et plusieurs autres espèces animales telles que les cervidés, les bisons, les ovins, les caprins, les buffles, les équidés, les camélidés, les porcs, les sangliers, les chiens, les chats, les opossums, les écureuils, les blaireaux et les coyotes (Spraker, 2005; Rodriguez-Morales et Castañeda-Hernández, 2014).

Au Canada, il existe deux réservoirs naturels de la tuberculose bovine qui contribuent au maintien de l'agent infectieux dans les populations sauvages, soient les wapitis et les bisons. Les wapitis (*Cervus elaphus manitobensis*) sont localisés au Parc National de Riding Mountain dans la province du Manitoba (Lees, Copeland et Rousseau, 2003). La tuberculose bovine a été confirmée la première fois en 1992 dans cette population de cervidés sauvages (Lees, Copeland et Rousseau,

2003). À partir des données de surveillance collectés chez 4 583 wapitis et 7 368 cerfs de Virginie testés de 1997 à 2010 dans le Parc National de Riding Mountain et ses environs, la prévalence moyenne de la tuberculose bovine (confirmée par culture bactérienne) a été estimée respectivement à 0,89% (I.C 95% : 0,66% - 1,21%) et 0,15% (I.C 95% : 0,08% - 0,27%) chez les wapitis et les cerfs. Il s'agissait d'échantillons provenant d'animaux tués par accident, par des prédateurs ou des chasseurs, d'échantillons d'animaux abattus parce qu'ils présentaient des signes cliniques ou lors de l'abattage visant à réduire la densité de ces cervidés, ou d'échantillons de sang collecté durant la surveillance (Shury et Bergeson, 2011). Les bisons (*Bison bison athabascae*) sont quant à eux localisés au Parc National de Wood Buffalo situé au Nord-Est d'Alberta où la tuberculose bovine a été introduite dans les années 1920 (Nishi, Shury et Elkin, 2006). La localisation de ces deux parcs qui constituent le réservoir naturel de la tuberculose bovine au Canada est représentée à la Figure 1.

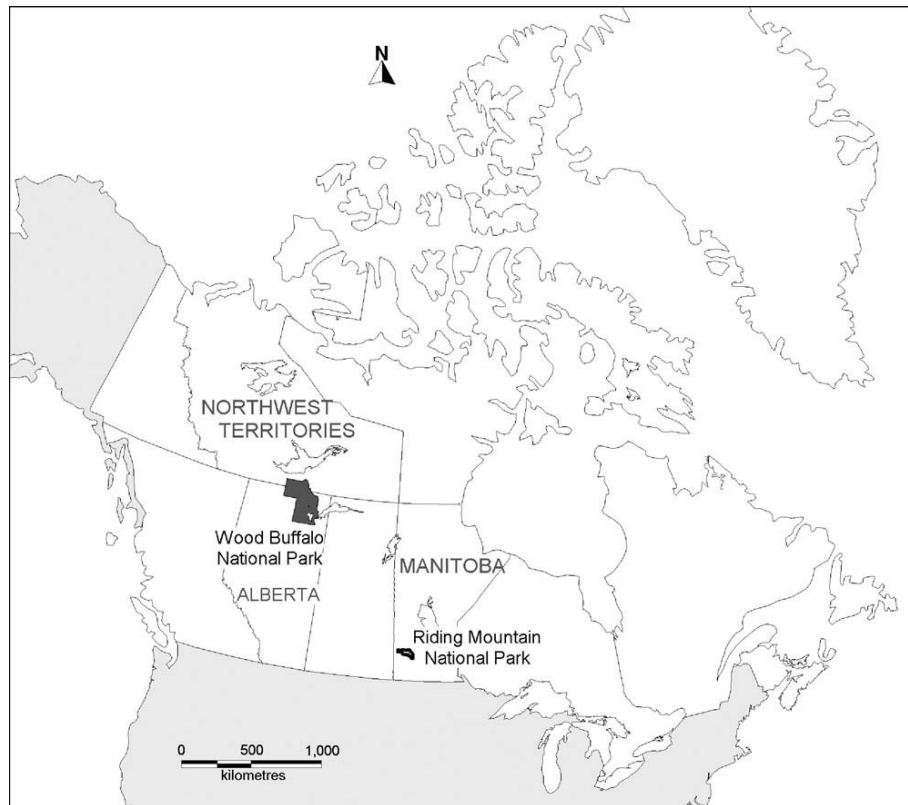


Figure 1. Localisation des parcs de Wood Buffalo et Riding Mountain au Canada (Nishi, Shury et Elkin, 2006).

Reproduit avec permission de :

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=bbdc6cd1-fed7-4b14-bcce-718c69362f35>

La faune sauvage est également reconnue comme principal réservoir de la tuberculose bovine dans d'autres pays. Alors qu'aux États-Unis, les cerfs de Virginie sauvages du Michigan constituent le réservoir de la maladie, les blaireaux et opossums constituent le réservoir respectivement en Angleterre et en Nouvelle-Zélande (Kaneene, Pfeiffer, Thoen, Steele et Gilsdorf, 2008).

Les cervidés d'élevage représentent également une population susceptible à la tuberculose bovine et qui est importante à considérer. Au Canada, l'élevage des cervidés et leur commercialisation a commencé vers les années 1980 (Koller-Jones et al., 2008) et a ensuite continué à se développer passant de quelques troupeaux à plusieurs milliers de troupeaux (Koller-Jones et al., 2008). Lors d'une enquête réalisée en 2014 auprès d'éleveurs de cervidés au

Canada, les répondants déclaraient élever ces cervidés pour la production de la viande, du velours, la reproduction, la chasse, les loisirs ou pour des parcs zoologiques (Arsenault et al., 2017). En 2018, Agriculture et Agroalimentaire Canada dénombrait un total de 596 fermes de cervidés d'élevage abritant 33 854 cervidés dont 20 984 wapitis et 12 870 cerfs (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2018). Environ 40% des cervidés étaient localisés en Alberta, 23% en Saskatchewan et 20% au Québec (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2018). Les wapitis étaient principalement élevés en Alberta et en Saskatchewan (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2018). Les cerfs rouges étaient principalement élevés en Ontario et Québec, les cerfs de Virginie étaient élevés en Alberta, Saskatchewan et Québec alors que les daims, cerf mulot et les rennes étaient élevés en Colombie-Britannique, Saskatchewan, Ontario et au Québec (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2018). En 2018, environ 7 745 cervidés étaient abattus dans les établissements inspectés par le gouvernement fédéral ou provincial (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2018).

Dans le passé, des éclosions de la tuberculose bovine sont survenues au Canada: une étude effectuée par Munroe, Dohoo, McNab et Spangler (1999) en 1994 via les données collectées dans les bureaux d'Agriculture et Agroalimentaire Canada indiquait que 9 éclosions de tuberculose bovine sont survenues dans les troupeaux de bovins et de cervidés canadiens entre 1985 et 1994. L'enquête de chaque éclosion était initiée après la découverte (généralement à l'abattoir lors de l'inspection post-mortem) d'un animal suspect d'être atteint de la tuberculose bovine. Les tissus de l'animal suspect étaient alors envoyés au laboratoire fédéral pour histopathologie et culture bactérienne. Lorsque l'histopathologie était suggestive de la tuberculose bovine, les tests cutanés étaient effectués chez tous les animaux du troupeau d'origine de l'animal suspect. En cas de culture positive à *M. bovis*, le troupeau était abattu et l'enquête était réalisée. Lors de l'analyse de ces données issues de l'enquête de ces éclosions, un troupeau était classé réacteur lorsqu'un ou plusieurs animaux du troupeau étaient positifs au test cutané, à l'examen post mortem ou à l'examen histologique et dont aucun animal n'avait une culture positive à *M. bovis*, tandis qu'un troupeau était classé positif quand un ou plusieurs animaux avaient une culture positive à *M. bovis*. Sur 1 226 troupeaux de cervidés et de bovins investigués durant ces éclosions, l'analyse a porté sur 995 troupeaux qui avaient assez d'informations enregistrées et 12 % des troupeaux

de cerfs et de bovins (112/995) étaient réacteurs ou positifs à *M. bovis* (Munroe, Dohoo, McNab et Spangler, 1999).

Selon les données de surveillance de la tuberculose bovine de 2009 à 2011 au Canada, un total de 28 980 cervidés d'élevage ont été inspectés à l'abattoir et 5 752 tests de tuberculine ont été effectués (Harrington, Howden et Turcotte, 2014). Parmi ces cervidés inspectés, 45 lésions granulomateuses ont été observées et aucun cas d'infection à *M. bovis* n'a toutefois été identifié; et les 5 752 tests de tuberculine effectués durant cette période de surveillance n'ont pas aussi détecté de cas d'infection à *M. bovis* (Harrington, Howden et Turcotte, 2014). Il est donc important de s'assurer d'un bon programme de surveillance dans ces populations de cervidés d'élevage afin d'éviter une éventuelle réintroduction de la maladie dans celles-ci.

Voies d'infection

La tuberculose bovine se transmet principalement suite à un contact direct avec des animaux infectés et par la voie nasale (O'Reilly et Daborn, 1995). La dose infectante varie selon la voie d'infection; l'infection par inhalation requiert la plus faible dose infectante (Kaneene, Pfeiffer, Thoen, Steele et Gilsdorf, 2008). Dans une étude expérimentale où 12 cerfs de Virginie ont été exposés à des aérosols contenant une forte ($n=4$, dose de 2×10^5 à 1×10^6 UFC) ou faible dose ($n=8$, dose de 6×10^2 à $1,6 \times 10^3$ UFC) de *M. bovis*, la bactérie a pu être isolée chez tous les cerfs, à l'exception de 2 sujets (Palmer, Waters et Whipple, 2003). Tous les cerfs exposés à la forte dose présentaient des lésions tuberculeuses dans différents organes 80 jours post-exposition alors que 6 des 8 cerfs exposés à une faible dose étaient positifs au test cervical cutané à 90 jours et avaient des lésions tuberculeuses à 108 jours (Palmer, Waters et Whipple, 2003). Les cervidés peuvent également s'infecter par voie orale (O'Reilly et Daborn, 1995). Une étude expérimentale a démontré que l'inoculation de 500 UFC de *M. bovis* dans les amygdales de 35 cerfs rouges d'élevage (*Cervus elaphus*) a entraîné un taux d'infection de 94% à 23 semaines post-inoculation (Griffin, Rodgers, Liggett et Mackintosh, 2006). L'inoculation de 10^5 UFC de *M. bovis* dans les amygdales de 13 rennes (*Rangifer tarandus*) a également causé des lésions macroscopiques ou microscopiques dans les nœuds lymphatiques rétropharyngiens médiaux chez tous les sujets 13 mois post-inoculation (Palmer, Waters, Thacker, Stoffregen et Thomsen, 2006).

La contamination par voie orale via l'ingestion de nourriture ou d'eau contaminée par *M. bovis* a également été démontrée expérimentalement (Palmer, Waters et Whipple, 2002, 2004). Dix cerfs de Virginie de 21 jours ayant bu du lait contaminé à une dose supérieure ou égale à $2,5 \times 10^5$ UFC pendant 5 jours ont tous développé des lésions tuberculeuses dans plusieurs organes entre 35 et 84 jours post-exposition. De plus, 4 cerfs sur 5 exposés à une plus faible dose (1×10^4 UFC) ont développé des lésions au niveau des nœuds lymphatiques mandibulaires ou rétropharyngiens 115 jours post-exposition (Palmer, Waters et Whipple, 2002).

La transmission verticale a été également identifiée chez les bovins, mais elle n'a jamais été documentée chez la faune sauvage (Phillips, Foster, Morris et Teverson, 2003). La pseudo-transmission verticale survenant chez les veaux via la consommation du lait provenant d'une mère infectée (Zanini, Moreira, Lopes, Mota et Salas, 1998) ou via un contact étroit entre une mère infectée et sa progéniture a été également documentée chez les bovins (Palmer et al., 2000).

Distribution tissulaire et lésions

Mycobacterium bovis infecte principalement les macrophages localisés à proximité du site d'infection où il peut se multiplier et ensuite se disséminer dans d'autres sites anatomiques (Menin et al., 2013). Suite à des infections expérimentales, la bactérie a pu être identifiée par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou culture bactérienne dans les amygdales, le cerveau le poumon, le foie, la rate, le rein, glande parotidie et plusieurs nœuds lymphatiques tels que rétro-pharyngien médial, trachéo-bronchique, médiastinal, mésentérique et hépatique (Palmer, Waters, Thacker, Stoffregen et Thomsen, 2006). Lors de l'infection par les mycobactéries, les macrophages mononucléaires tentent de les tuer (Thoen, Barletta, Steele et Gilsdorf, 2008). Mais des lipides et protéines contenus dans la paroi de ces bactéries les protègent contre la phagocytose et peuvent ensuite détruire les macrophages (Thoen, Barletta, Steele et Gilsdorf, 2008). La réponse cellulaire (comme la réponse immunitaire à médiation cellulaire qui se développe 10 à 14 jours après l'infection) pour contrôler l'infection entraîne l'accumulation des phagocytes conduisant à la formation des lésions macroscopiques (Thoen, Barletta, Steele et Gilsdorf, 2008).

Les lésions macroscopiques causées par *M. bovis* sont caséo-purulentes ou granulomateuses, multifocales ou isolées, et associées le plus souvent à un certain degré de minéralisation. À l'histologie, les lésions des tissus lymphoïdes sont souvent encapsulées alors que les lésions des tissus pulmonaires sont souvent disséminées (Shury et Bergeson, 2011). Les lésions induites par la tuberculose bovine peuvent affecter plusieurs organes, mais aussi peuvent différer en nombre, en sévérité et aussi morphologiquement selon l'espèce animale (Crawshaw, De La Rua-Domenech et Brown, 2013).

La morphologie des lésions histologiques des cerfs sika, les daims, cerfs rouges et wapitis a été comparée (Rhyan et Saari, 1995). Chez les wapitis, cerfs rouges et les daims, les lésions aux nœuds lymphatiques et aux poumons étaient souvent constituées de larges zones centrales de nécrose caséuse avec une minéralisation centrale et/ou périphérique entourée par des cellules inflammatoires et du tissu conjonctif collagèneux (Rhyan et Saari, 1995). Les cerfs sika avaient des lésions tuberculeuses différentes des autres espèces : les lésions étaient mal encapsulées avec accumulations de macrophages épithélioïdes et des cellules géantes abondantes. Plusieurs lésions n'avaient pas de nécrose ou de minéralisation (Rhyan et Saari, 1995).

Des études ont été réalisées pour évaluer la distribution des lésions suggestives de la tuberculose bovine chez les cervidés. Dans une étude réalisée sur 116 cerfs de Virginie provenant d'un troupeau du Michigan aux États-Unis, la bactérie a été isolée chez 14 cerfs (12%) dont l'âge moyen était de 2,5 ans alors que seulement 9 cerfs présentaient des lésions macroscopiques ou microscopiques. Sachant qu'un cerf pouvait avoir des lésions à plus d'un site, ces dernières étaient principalement localisées dans les nœuds lymphatiques rétropharyngiens médiaux (6 cerfs) et les poumons (4 cerfs) (Palmer et al., 2000). D'autres sites tels que les nœuds lymphatiques trachéo-bronchiaux, médiastinaux, hépatiques, mésentériques pouvaient également présenter des lésions (Palmer et al., 2000). Au Parc National de Riding Mountain au Manitoba (Canada), 73% (8/11) des cerfs de Virginie étudiés avaient des lésions macroscopiques localisées dans les nœuds lymphatiques rétropharyngiens médiastinaux. Chez les wapitis, 50% (20/40) des animaux avaient des lésions macroscopiques localisées dans les poumons (incluant les tissus lymphoïdes médiastinaux et trachéo-bronchiaux) et 46% (19/41) avaient des lésions macroscopiques dans les amygdales palatines (Shury et Bergeson, 2011).

Certaines études suggèrent que la distribution des lésions macroscopiques varie en fonction de l'espèce de cervidé. Ainsi, une étude a mentionné que chez les cerfs rouges, les lésions macroscopiques ont été observées plus fréquemment dans les nœuds lymphatiques rétropharyngiens suivi des nœuds mésentériques et iléo-caecaux, alors que les nœuds lymphatiques médiastinaux et trachéo-bronchiques étaient davantage affectés chez les daims (Martin-Hernando et al., 2010). Il est également à considérer que la distribution tissulaire des lésions peut varier en fonction de la voie d'infection. Alors que l'infection par voie nasale entraîne le plus souvent des lésions macroscopiques au niveau des poumons et dans les nœuds lymphatiques thoraciques, l'infection par voie orale entraîne plutôt souvent des foyers primaires dans les tissus lymphatiques associés avec le tube digestif (Thoen, Barletta, Steele et Gilsdorf, 2008). En comparant les résultats de l'étude effectuée Martin-Hernando et al. (2010) avec ceux de l'étude de Palmer et al. (2000) citée ci-haut, on constate que les cerfs de Virginie et les cerfs rouges semblent avoir la majorité des lésions tuberculeuses localisées dans les nœuds lymphatiques rétropharyngiens et abdominaux. Les wapitis semblent avoir des lésions tuberculeuses principalement localisées dans les poumons et les amygdales palatines; et les daims ont des lésions tuberculeuses fréquentes dans les nœuds lymphatiques médiastinaux et trachéo-bronchiques. Cependant, pour tirer une telle conclusion avec plus de certitude, plusieurs études comparatives réalisées sur ces espèces seraient nécessaires. Il faudrait également s'assurer que la voie d'infection par *M. bovis* était la même entre les espèces.

Signes cliniques

Chez les cervidés, l'infection par *M. bovis* peut demeurer asymptomatique plusieurs mois voire plusieurs années jusqu'à ce que les organes infectés soient suffisamment atteints pour entraîner la défaillance fonctionnelle (Domingo, Vidal et Marco, 2014). Une toux chronique et une dyspnée indiquent une atteinte pulmonaire, mais plusieurs autres conditions respiratoires doivent être considérées dans le diagnostic différentiel (Frost, Thoen, Steele et Gilsdorf, 2008). À un stade plus chronique de la maladie, les nœuds lymphatiques deviennent œdématiés et l'animal peut présenter une détresse respiratoire et une émaciation (Gilsdorf et Kaneene, 2014). Cependant, des lésions tuberculeuses chroniques peuvent aussi être observées chez des cervidés cliniquement asymptomatiques (Giacometti et al., 2000; Menin et al., 2013).

Voies d'excrétion

Comme la tuberculose est une maladie respiratoire, les poumons constituent la principale localisation de l'infection (O'Reilly et Daborn, 1995). En toussant, des gouttelettes contenant des bactéries peuvent être générées par un animal tuberculeux et être inhalées par un autre animal susceptible. Ces gouttelettes peuvent contaminer la nourriture, l'eau ou d'autres substrats présents dans l'environnement (Palmer, Waters et Whipple, 2003; Gilsdorf et Kaneene, 2014).

Suite à l'inoculation expérimentale des amygdales, la bactérie a pu être isolée dans les écouvillons d'amygdales de 8 parmi 9 cerfs de Virginie 14 à 87 jours post-inoculation. L'isolement sur écouvillon oral était positif 63 et 80 jours post-inoculation, pour 1/3 et 2/4 cerfs ayant respectivement reçu soit la faible (deux inoculations de 2×10^3 UFC) ou forte (deux inoculations de 2×10^5 UFC) dose (Palmer, Whipple et Olsen, 1999). Une deuxième étude a permis de confirmer la transmission entre 8 cerfs inoculés et 8 cerfs susceptibles placés en contact direct 21 jours post-inoculation (Palmer, Whipple et Waters, 2001). Des écouvillons oraux ou nasaux positifs ont été obtenus chez 2/8 cerfs après 69 jours de contact direct alors que des écouvillons oraux, nasaux ou rectaux positifs ont été identifiés chez 4/8 cerfs après 113 jours sans qu'aucun sujet ne présente de signes cliniques (Palmer, Whipple et Waters, 2001). Les études mentionnées ci-haut démontrent donc que les animaux infectés peuvent excréter *M. bovis* dans les sécrétions nasales et salivaires plus de 2 mois post-infection, et ce, en absence de signe clinique apparent.

Diagnostic

La culture bactérienne est considérée comme le test de référence. Cependant, chez les animaux vivants, il est difficile d'obtenir des échantillons appropriés pour la culture bactérienne. Même lorsque des échantillons de tissus sont obtenus après l'abattage d'un animal infecté, *M. bovis* ne se cultive pas facilement (au moins 8 semaines d'incubation sont nécessaires) et peut même ne pas croître dans des conditions optimales (OIE, 2015). Ici, les différents tests diagnostiques utilisés chez l'animal vivant et chez l'animal après l'abattage sont présentés brièvement, car les détails sur la performance de ces tests diagnostiques seront couverts dans le chapitre suivant.

Diagnostic à l'abattoir

Après la mort ou l'abattage d'un animal, l'examen macroscopique et histologique des lésions, la culture de la bactérie ou les techniques moléculaires de réaction en chaîne par polymérase (PCR) sont les méthodes diagnostiques utilisées, mais la culture bactérienne reste la méthode de référence pour confirmer l'infection (OIE, 2018). À l'abattoir, l'inspection consiste en l'examen visuel et manuel des carcasses et l'incision de certains tissus prédéterminés pour un examen visuel approfondi (Shittu, Clifton-Hadley, Ely, Upton et Downs, 2013). Les animaux peuvent toutefois être infectés par *M. bovis* et ne pas présenter des lésions tuberculeuses visibles macroscopiquement (Lugton, Wilson, Morris et Nugent, 1998). Lorsqu'un inspecteur suspecte qu'une partie ou toute la carcasse est infectée, il peut y avoir de l'inspection complémentaire de la carcasse et les lésions suspectes sont envoyées au laboratoire pour confirmation (Shittu, Clifton-Hadley, Ely, Upton et Downs, 2013). Il est à noter que dans les nœuds lymphatiques, certains microorganismes peuvent induire des lésions histologiques (*Actinomyces sp.* et *Actinobacillus sp.*) ou des lésions macroscopiques (*Corynebacterium pseudotuberculosis* et *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*) similaires à celles causées par *M. bovis*, d'où la nécessité de poser un diagnostic différentiel (Whiting et Tessaro, 1994; Steffen, Oates, Sterner et Cooper, 1999; Matos et al., 2015).

Après la détection des lésions macroscopiques, l'examen histologique des tissus est effectué. En cas de présence des lésions histologiques caractéristiques, la tuberculose bovine est suspectée (OIE, 2018). Comme la distinction entre les lésions histologiques causées par *M. bovis* et *M. paratuberculosis* est souvent impossible chez les cervidés (de Lisle, Bengis, Schmitt et O'Brien, 2002), la culture bactérienne ou spoligotypage (détection et typage de la bactérie en utilisant la PCR) est nécessaire, car c'est la seule manière de confirmer l'infection à *M. bovis* (United States Department of Agriculture, 2011). Le prélèvement pour la culture bactérienne est effectué à partir des lésions suspectes ou à partir d'échantillons provenant des nœuds lymphatiques de la tête et du thorax en cas d'absence des lésions suspectes (OIE, 2018). La durée requise pour l'incubation de la culture est d'un minimum de 8 semaines à 37°C mais la croissance/multiplication des colonies bactériennes visibles survient après 3 à 6 semaines d'incubation selon le milieu de culture utilisé. Les propriétés morphologiques et biochimiques

sont alors utilisées pour identifier *M. bovis* (OIE, 2018). La détection de *M. bovis* peut être effectuée par PCR en utilisant les sondes IS6110 ou IS61081 (OIE, 2018).

Diagnostic ante-mortem

Description

Chez les cervidés vivants, les tests cutanés et sérologiques sont des méthodes indirectes de diagnostic de la tuberculose bovine (Buddle, de Lisle, Griffin et Hutchings, 2015). Ces tests sont basés sur la détection d'une réponse immunitaire ou d'anticorps induits par la présence de *M. bovis* dans l'organisme de l'animal plutôt que de détecter l'agent causal lui-même (Nolan, 1990). Une réponse à médiation cellulaire se développe 10 à 14 jours après l'infection (Thoen, Barletta, Steele et Gilsdorf, 2008) et ensuite décroît à partir de 6 mois où les anticorps circulants deviennent prédominants (Griffin et Mackintosh, 2000).

Les tests cutanés sont basés sur la détection d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire et sont composés par le test cervical comparatif et le test cervical simple (EFSA, 2008). Le test cervical comparatif (CCT) consiste à injecter 0.1 ml de la tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié) d'origine bovine et aviaire à deux sites différents au niveau intradermique de la région du cou, puis observer la présence d'une induration au site d'injection après 72 heures (Kaneene, Miller, de Kantor et Thoen, 2010). Le résultat est considéré positif si l'induration au site d'injection de la tuberculine bovine est supérieure à l'induration du site d'injection de la tuberculine aviaire. Le résultat est négatif lorsque l'induration induite par la tuberculine bovine est inférieure ou égale à celle induite par la tuberculine aviaire et non concluant si l'induration est de 1 à 4 mm supérieure à celle induite par la tuberculine aviaire (EFSA, 2008). Cependant, le seuil de positivité est variable à travers le monde mais la majorité des pays (Canada, USA, Angleterre, Nouvelle-Zélande) considèrent que le CCT est positif lorsque l'induration au site d'injection de la tuberculine bovine est de 2 mm supérieur à celle du site d'injection de la tuberculine aviaire (Kollias Jr, Thoen et Fowler, 1982; Corrin, Carter, Kissling et Lisle, 1993; Busch et al., 2017). Le test cervical simple (SCT) consiste à injecter 0,1 ml de tuberculine bovine au niveau du cou. Le résultat du SCT est positif lorsque l'induration au site d'injection après 72 heures est supérieure ou égale à 2 mm et négatif dans le cas contraire (EFSA, 2008).

Les tests sérologiques sont basés sur la détection d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire (ex : interféron gamma, stimulation lymphocytaire) ou sur la détection d'anticorps (ex : dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA), dosage immunologique multi-antigènes (MAPIA), tests rapides comme CervidTB STAT-PAK, DPP VetTB) (Lyashchenko et al., 2013; OIE, 2018). Les antigènes MPB70 et MPB83 sont les plus utilisés lors des tests sérologiques (Wood et al., 1988; Hewinson, Michell, Russell, McAdam et Jacobs, 1996). D'autres antigènes comme ESAT-6 et CFP10 ou PPD sont également souvent utilisés (Sorensen, Nagai, Houen, Andersen et Andersen, 1995; Berthet, Rasmussen, Rosenkrands, Andersen et Gicquel, 1998) et une variété d'autres antigènes ont également été proposés (Waters et al., 2017). Le temps nécessaire pour obtenir les résultats de ces tests sérologiques est généralement court. Par exemple, l'interféron gamma, qui est basé sur la libération des lymphokines interféron gamma mesurées dans le sang entier, nécessite 16 à 24 heures d'incubation en présence d'antigènes PPD d'origine aviaire et bovine (OIE, 2018). Les tests rapides, qui sont effectués en appliquant une gouttelette de sérum, plasma ou du sang entier dans une solution tampon, donnent le résultat (apparition d'une bande bleue) en 20 min (EFSA, 2008). Il existe également d'autres tests sérologiques et ceux-ci sont abordés au chapitre suivant.

Paramètres influençant la détection

Le test diagnostique approprié pour la détection de la tuberculose bovine chez les cervidés vivants dépend principalement du stade de la maladie (de Lisle, Bengis, Schmitt et O'Brien, 2002; EFSA, 2008). Au stade précoce (10 -14 jours à moins de 6 mois après l'infection), la réponse immunitaire à médiation cellulaire est prédominante. Les tests diagnostiques comme le gamma-interféron, la prolifération lymphocytaire ou les tests cutanés sont alors les plus appropriés (de Lisle, Bengis, Schmitt et O'Brien, 2002; EFSA, 2008). Au stade tardif de la maladie (environ 6 mois après l'infection), les tests basés sur le dosage des anticorps comme l'ELISA, les tests rapides comme le CervidTB STAT-PAK ou le DPP VetTB sont plus appropriés. En effet, à ce stade de la maladie, la réponse immunitaire est principalement composée par les anticorps circulants dans le sang (de Lisle, Bengis, Schmitt et O'Brien, 2002). Il a été aussi démontré que l'usage des tests sérologiques en complément aux tests cutanés permet d'augmenter la capacité de détection de *M. bovis* chez les cervidés (Waters et al., 2011; Busch et al., 2017). Par exemple, il a été prouvé que les tests

cutanés amplifient la réponse en anticorps; ainsi, la sensibilité d'un test ELISA sera accrue chez les animaux où le test cutané a été effectué au préalable (Griffin, Cross, Chinn, Rodgers et Buchan, 1994; Nuñez-Garcia et al., 2018). Ceci est supporté par les résultats d'une étude réalisée en Nouvelle-Zélande, ayant évalué la sensibilité du test ELISA avant et après le test cervical simple. Cette étude portait sur 102 cerfs dont la culture à *M. bovis* était positive et qui provenaient d'un troupeau fortement infecté (prévalence > 30%). Dans cette étude, le test ELISA avait une sensibilité de 45,7% chez les animaux n'ayant pas été soumis au test cervical simple, comparativement à 85,3% après que le test cervical simple ait été effectué (Griffin, Cross, Chinn, Rodgers et Buchan, 1994).

La performance de ces tests cutanés et sérologiques peut aussi être affectée par la co-infection avec d'autres espèces de mycobactériées comme *Mycobacterium avium*, qui entraînent des réactions croisées pouvant réduire la spécificité de ces tests (Buddle et al., 2010).

Facteurs de risque

Introduction d'animaux infectés

Suite à la mise en place au Canada en 1989 du programme national d'éradication de la tuberculose bovine chez les ongulés (ex. cervidés, bisons, et autres) en captivité/élevage, des cas d'infection à *M. bovis* ont été identifiés dans un troupeau de wapitis en 1990. Lors des investigations épidémiologiques, il a été constaté qu'au moins deux troupeaux de wapitis en captivité aux États-Unis avaient fourni des animaux au troupeau canadien. En réponse à cet événement, le Canada a cessé ces importations des cervidés en provenance des États-Unis plus tard la même année. D'autres investigations menées aux États-Unis dans les troupeaux d'où provenaient les wapitis exportés au Canada en 1991 ont détecté *M. bovis* dans plus de 10 troupeaux entre 1991 et 1993, constituant une évidence que le mouvement et le transfert des cervidés infectés entre les fermes pouvaient résulter en l'introduction de la bactérie dans les troupeaux (Gilsdorf et Kaneene, 2014). D'autres éclosions de tuberculose bovine survenues dans le passé en Europe ont également été liées à l'importation des cervidés et leur introduction dans de nouvelles fermes (Stuart, Manser et McIntosh, 1988).

Interaction avec la faune

L'interaction entre les cervidés et d'autres animaux pouvant servir de réservoir de la maladie est aussi un autre facteur de risque pour la transmission de la tuberculose bovine (Je et al., 2015). Dans les zones où la tuberculose bovine est endémique dans la faune sauvage, l'absence d'une clôture solide autour de la ferme des cervidés pouvant empêcher l'introduction des animaux sauvages dans la ferme est associée à un risque accru d'introduction de la tuberculose dans les troupeaux (Palmer, Waters et Whipple, 2004).

Taille du troupeau

L'analyse des données issues de l'investigation de neuf éclosions de tuberculose bovine survenues entre 1985 et 1994 dans 167 troupeaux de cervidés canadiens (Tableau 1) a démontré que la taille du troupeau était associée à la survenue de l'éclosion (Munroe, Dohoo, McNab et Spangler, 1999).

Tableau 1. Facteurs de risque des éclosions de la tuberculose survenues dans 167 troupeaux de cervidés canadiens entre 1985 et 1994 (Munroe, Dohoo, McNab et Spangler, 1999)

Taille du troupeau	Rapport de cote (IC 95%)
1-15	Référence
16-35	2.9 (0.7 - 11.9)
36-80	8.9 (2.2 - 36.3)
> 80	11.5 (2.8 - 47.4)

Ajout de supplément alimentaire

Le supplément de nourriture donné aux cervidés est également un facteur de risque de la transmission de la tuberculose bovine, car cette pratique favorise l'agrégation des animaux pouvant se transmettre l'infection via le partage de nourriture contaminée (Miller, Kaneene, Fitzgerald et Schmitt, 2003).

Âge

Chez les cervidés, l'âge peut être estimé par différentes mesures morphométriques telles que l'éruption des dents et examens des anneaux de ciment, taille du corps et la croissance des

cornes (Lugton, Wilson, Morris et Nugent, 1998). Il a été démontré que le risque d'infection à la tuberculose bovine augmente avec l'âge des cervidés. Cette association a été démontrée dans une étude réalisée en Nouvelle-Zélande sur 106 cerfs rouges sauvages (Lugton, Wilson, Morris et Nugent, 1998) et dans une autre étude réalisée au Parc National de Riding Mountain au Manitoba au Canada (Tableau 2) (Shury et Bergeson, 2011).

Tableau 2. Prévalence de l'infection à *M. bovis* confirmée par culture bactérienne selon l'âge des cervidés (wapitis et cerfs de Virginie) sauvages (Shury et Bergeson, 2011).

Espèce	Âge (année)	Animaux ayant une culture négative (n)	Prévalence (%)	Rapport de cotes (IC 95%)
<i>Wapiti</i>				
	< 1	450	0,22	Référence
	1-2	820	0,73	3,31 (0,40-152,6)
	3-5	1832	0,60	2,71 (0,39-117,0)
	6-8	520	2,31	10,61 (1,56-454,0)
	> 8	428	2,57	11,84 (1,7-510,9)
<i>Cerf de Virginie</i>				
	< 1	457	0,00	ND
	1-2	2019	0,10	Référence
	3-5	4479	0,07	0,68 (0,08-8,10)
	6-8	226	2,65	27,5 (4,9-279,3)
	> 8	25	0,00	ND

ND : Non déterminé

Sexe

Dans l'étude réalisée en Nouvelle-Zélande par Lugton, Wilson, Morris et Nugentt (1998), une analyse multivariable de l'effet du sexe et de l'âge sur la probabilité d'infection à *M. bovis* dans un échantillon de 106 cerfs sauvages a montré que le sexe, seul ou en interaction avec l'âge, n'avait aucun effet significatif sur la probabilité d'infection par *M. bovis*. Également, lors d'une

analyse effectuée sur un sous-groupe de 58 cerfs de cette même étude, aucune association statistique significative entre le sexe et la présence de lésions typiques de la tuberculose chez les cerfs infectés n'a été mise en évidence. Toutefois, quelques indications tendaient à montrer que les mâles infectés avaient 2 à 3 fois plus de risque de présenter des lésions macroscopiques que les femelles ($p = 0,18$ en univariée) (Lugton, Wilson, Morris et Nugent, 1998)

L'étude effectuée par Shury et Bergeson (2011) au Parc National de Riding Mountain au Manitoba s'est également intéressée à la relation entre l'infection à *M. bovis* et le sexe des cerfs et des wapitis sauvages, mais aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence (Shury et Bergeson, 2011).

La distribution des lésions tuberculeuses en fonction du sexe a été évaluée sur 337 wapitis d'un troupeau dépeuplé en 1990 en Alberta. La prévalence des lésions chez les jeunes mâles (<1 an) était significativement plus élevée ($p < 0,005$) que chez les jeunes femelles (<1 an); alors que dans le groupe des wapitis âgés de 3 ans et plus, la prévalence des lésions était plus élevée ($p < 0,005$) chez les femelles que chez les mâles (Whiting et Tessaro, 1994).

Les opinions divergent en ce qui concerne l'effet du sexe sur le développement des lésions tuberculeuses, car d'autres études ayant étudié la relation entre le sexe et la distribution des lésions tuberculeuses chez les cervidés (wapiti et cerfs) n'ont pas mis en évidence une relation statistiquement significative (Lees, Copeland et Rousseau, 2003). Le sexe a été mentionné comme facteur de risque de la tuberculose bovine dans des études effectuées seulement en Afrique sur les bovins (Humblert, Boschioli et Saegerman, 2009). Une étude transversale effectuée en Tanzanie de 1994 à 1997 et qui portait sur 5 692 bovins autochtones et 244 bovins exotiques montrait que les bovins mâles étaient significativement plus infectés par *M. bovis* que les femelles (Kazwala et al., 2001). Une autre enquête transversale effectuée de 2006 à 2007 en Ouganda sur les bovins et qui impliquait 1 470 animaux a trouvé qu'il y avait plus de femelles positives au test cutané (2,0%) de la tuberculose par rapport aux mâles (0,3%) (Inangolet, Demelash, Oloya, Opuda-Asibo et Skjerve, 2008).

Surveillance de la tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage au Canada

Au Canada, la tuberculose bovine est une maladie à déclaration obligatoire chez toutes les espèces animales (Ministère de la justice du Canada, 1990). Le contrôle de cette maladie est géré par le programme canadien d'éradication de la tuberculose bovine, qui comprend la détection (surveillance), la réponse aux éclosions, le contrôle des mouvements des animaux et la gestion des réservoirs de la maladie (Harrington, Howden et Turcotte, 2014). Le programme canadien d'éradication de la tuberculose bovine a été révisé afin d'inclure les cervidés d'élevage en 1989 lorsque l'élevage des gibiers (wapiti, cerf rouge, cerf de Virginie, cerf mullet, daim et bison) a émergé au Canada dans les années 1980 (Koller-Jones et al., 2008). Comme le Canada était sur le point d'atteindre l'éradication complète de la tuberculose bovine dans les élevages de bovins, ces élevages de gibiers pouvaient entraîner la résurgence de la maladie s'ils n'étaient pas inclus dans ce programme d'éradication de la maladie (Koller-Jones et al., 2008).

Surveillance à l'abattoir

Description de la surveillance

La surveillance à l'abattoir constitue une surveillance active de la tuberculose bovine qui vise les cervidés d'élevage, les bisons d'élevage ainsi que les bovins et d'autres animaux domestiques (Koller-Jones et al., 2008). L'inspection ante-mortem est d'abord effectuée pour s'assurer que les animaux ne présentent pas de signe clinique d'une éventuelle maladie. Lors de l'inspection post-mortem de routine, les lésions suggestives de la tuberculose sont soumises pour examen de laboratoire (histopathologie et culture bactérienne ou PCR) afin de confirmer l'infection à *M. bovis*.

En cas d'animaux présentant des lésions suspectes ou confirmées d'être infectées par *M. bovis*, le retraçage de ces animaux est effectué pour retrouver leurs troupeaux d'origine afin d'y mener des investigations. Des tests cutanés sont réalisés et tout animal réacteur ou suspect d'être exposé est abattu pour subir des examens approfondis (nécropsies et tests de laboratoire) (Koller-Jones et al., 2008).

Paramètres influençant la détection

La sensibilité de l'inspection post-mortem à l'abattoir dépend de la probabilité qu'un cervidé infecté présente des lésions macroscopiques, de la probabilité que l'inspecteur détecte visuellement les lésions tuberculeuses, de la probabilité qu'une lésion granulomateuse soit prélevée et soumise au laboratoire et de la probabilité qu'une lésion à *M. bovis* soit confirmée par le test de laboratoire (Calvo-Artavia, Alban et Nielsen, 2013; El Allaki, Harrington et Howden, 2016).

Lors des procédures d'inspection post-mortem (examen visuel et manuel des carcasses et incision de certains tissus par les inspecteurs d'abattoir), la capacité de détection des lésions tuberculeuses dépend de la minutie avec laquelle l'inspection est effectuée (Shittu, Clifton-Hadley, Ely, Upton et Downs, 2013). Dans une étude effectuée en Espagne en 2014 à l'aide d'un questionnaire administré aux vétérinaires des abattoirs de bovin, la probabilité de détection des lésions tuberculeuses à l'abattoir a été estimée sur la base de l'expérience personnelle des vétérinaires et a été estimée à 85% (IC95% : 79.6 – 85.7) (Garcia-Saenz, Napp, Lopez, Casal et Allepuz, 2015). Dans une étude effectuée en Grande-Bretagne ayant porté sur les données de bovins envoyés à l'abattoir entre 2003 à 2008, le nombre de soumissions des lésions suspectes pour analyse de laboratoire variait selon les abattoirs et était associé à la probabilité d'infection de la tuberculose dans le troupeau d'origine de l'animal ainsi qu'à la taille et la vitesse de la chaîne de l'abattoir (Shittu, Clifton-Hadley, Ely, Upton et Downs, 2013).

La sensibilité des tests de laboratoire (histopathologie, culture bactérienne ou PCR) joue aussi un rôle important dans la détection de la maladie.

Surveillance dans les populations de cervidés vivants

L'élevage des cervidés n'est pas seulement destiné à la production de viande de gibiers, car d'autres fermes de cervidés ont pour but la production de velours, les activités de chasse privée ou d'autres activités de récréation. Une surveillance à l'abattoir serait donc insuffisante pour monitorer les populations à risque (Gilsdorf, Judge, Ebel, Thoen et Steele, 2008). La surveillance active effectuée à l'abattoir est donc renforcée par une surveillance passive chez les cervidés vivants réalisée à la ferme (Harrington, Howden et Turcotte, 2014).

Description de la surveillance

La surveillance de la tuberculose bovine chez les cervidés à la ferme est composée par les examens post-mortem (sur les animaux qui meurent ou sont tués en ferme) de routine effectués par les vétérinaires privés et les laboratoires de diagnostic provinciaux ou les facultés de médecine vétérinaire, ainsi que les tests cutanés à la tuberculine effectués sur des animaux pour des raisons comme l'exportation, l'entrée dans des centres d'insémination artificielle ou le changement de propriétaire des animaux (Koller-Jones et al., 2008). Des tests périodiques de tuberculine en ferme sont aussi réalisés comme composante additionnelle au système de surveillance en abattoir, car le volume de cervidés envoyé à l'abattoir n'est pas suffisant (Koller-Jones et al., 2008). Les tests sérologiques comme l'interféron gamma, l'analyse immunologique par polarisation de fluorescence et d'autres ont été également proposés comme méthodes de diagnostic de la tuberculose à la ferme (Harrington, Howden et Turcotte, 2014). D'autres tests cutanés/sérologiques sont aussi effectués à la ferme lors de la délivrance d'un permis exigé pour déplacer un cervidé, et qui est octroyé conditionnellement à ce que le troupeau soit testé négatif à la tuberculose et la brucellose (Koller-Jones et al., 2008).

Lors de ces tests diagnostiques réalisés à la ferme, tout animal réacteur (suspect d'être infecté) est abattu pour une nécropsie approfondie et confirmation par le test de laboratoire. Si l'infection à *M. bovis* est confirmée, le programme d'éradication de la tuberculose est mis en place (Koller-Jones et al., 2008).

Le programme d'éradication de la tuberculose comprend la mise en quarantaine et l'abattage de tous les animaux susceptibles d'avoir été exposés à *M. bovis*, le nettoyage et la désinfection de la ferme, l'imposition d'une période d'attente avant le repeuplement de la ferme, la surveillance du statut du nouveau troupeau de repeuplement, ainsi que l'identification et l'abattage de tout autre troupeau dans lequel *M. bovis* est susceptible d'avoir été disséminé (Koller-Jones et al., 2008).

Objectifs

Les objectifs de ce travail consistent à estimer, à travers une revue systématique de la littérature et une méta-analyse:

- a) les valeurs des principaux paramètres qui influencent la probabilité de détection de la tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage lors de la surveillance basée sur l'inspection post-mortem à l'abattoir, incluant les facteurs de risque liés à l'infection;
- b) la performance des tests diagnostiques de la tuberculose bovine chez les cervidés vivants.

Exposé et analyses des résultats

Estimating the parameters influencing the probability of detecting bovine tuberculosis in farmed cervids in surveillance activities: A systematic review and meta-analysis

Nestor Baraheberwa^{1,2}, Farouk El Allaki ^{1,3}, Harold Kloeze⁴, Julie Arsenault^{1,2}

¹ Research Group on Epidemiology of Zoonoses and Public Health (GREZOSP), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 2M2, Canada.

² Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 2M2, Canada.

³ Canadian Food Inspection Agency, Animal Health Science Division, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 7C6, Canada.

⁴ Public Health Agency of Canada, National Microbiology Laboratory, Canadian Network for Public Health Intelligence, Winnipeg, Manitoba, R3E 3R2.

Note : Ce manuscrit sera soumis au journal "Preventive Veterinary Medicine".

Contributions des auteurs :

Nestor Baraheberwa : a élaboré le protocole utilisé pour cette revue systématique, a cherché tous les documents et articles, a fait la révision de tous les articles, a fait les analyses et l'interprétation des résultats ainsi que la rédaction du manuscrit.

Farouk El Allaki : a élaboré le protocole de l'étude, révisé le protocole de cette revue systématique, les articles et documents utilisés dans cette revue ainsi que le manuscrit et a supervisé les analyses et l'interprétation des résultats.

Harold Kloeze : a révisé le protocole de cette revue systématique, les articles et documents de cette revue ainsi que le manuscrit.

Julie Arsenault : a obtenu le financement, généré le projet, élaboré le protocole de l'étude, révisé le protocole de cette revue systématique, les articles et documents utilisés dans cette revue, révisé le manuscrit et supervisé les analyses et l'interprétation des résultats.

Abstract

Introduction: Bovine tuberculosis (bTB) is a reportable zoonotic disease under surveillance in farmed cervids in Canada. The sensitivity of bTB surveillance activities relies on the performance of diagnostic tools and prevalence.

Purpose: The objective of this study was to conduct a systematic review of parameters that could impact the probability of detecting bTB in surveillance activities in farmed cervids in Canada.

Methods: A systematic review protocol was developed to collect data on : (1) probability of presence of macroscopic lesions in infected cervids, (2) probability of detection of bTB macroscopic lesions by post-mortem inspection, (3) probability of submission of lesions for laboratory confirmation, (4) performance of diagnostic tests (culture, polymerase chain reaction (PCR), histopathology, serological, blood and skin tests), (5) prevalence and risk factors for bTB. Only studies carried out in cervids were considered. Seven electronic databases were searched in addition to a complementary search. References were screened for relevancy and data were extracted by two reviewers working independently. A quality assessment using the Quadas-2 tool was performed for evaluating potential biases in studies. A meta-analysis was performed when two studies were carried out on the same topic of interest with comparable methods.

Results: Out of 1505 references screened, data were extracted from 52 references which gave a total number of 122 studies. For the probability of presence of macroscopic lesions in bTB infected cervids, a meta-analysis estimate of 81.9% (95% CL: 72.9-89.6) with a heterogeneity $I^2 = 67\%$ was obtained from 17 studies. The probability of detection of lesions in bTB infected cervids estimated in 2 studies was $\geq 90\%$. No study on the probability of submission of bTB-like lesions was found. The sensitivity of culture (80.9%) was only evaluated in an expert opinion study, of PCR in five studies (75.0% to 86.9%) and of histopathology in seven studies (63.6% to 98.6%). The sensitivity

of serological or blood tests was evaluated in 58 studies (1.4% to 100.0%) and skin test was evaluated in 18 studies (65.0 to 100.0%). The animal level bTB within herd prevalence ranged from 1.1% to 12.1% in cross-sectional or observational studies and ranged from 0.2% to 86.7% in outbreak investigations and/or disease control in Canada and USA.

Significance: The evaluation and design of a new generation bTB surveillance program relies on a good understanding of the performance and limits of the diagnostic tools. This systematic review highlights the existing information and gaps.

Corresponding author: julie.arsenault@umontreal.ca

Key words: Bovine tuberculosis, diagnostic, probability, surveillance, systematic review.

1. Introduction

Bovine tuberculosis (bTB) is a zoonotic disease caused by *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*). This bacterium can infect a broad range of mammalian species (O'Reilly and Daborn, 1995). In addition to the direct impacts of the disease in affected individuals and associated economic losses such as decreased milk production and condemnation of carcasses at slaughter, the presence of this disease in a country can impact the whole livestock industry by impeding international trade since many countries ban the import of live animals from countries where bTB is endemic (Stärk et al., 2002; Zinsstag et al., 2008).

The most common mode of transmission of *M. bovis*, which only requires a low infectious dose, is the inhalation of contaminated aerosols; however, transmission can also occur through ingestion of contaminated food (Kaneene et al., 2008). Movements of live animals between herds have been shown as an important factor involved in spreading bovine tuberculosis (bTB) in farmed cervids (Gilsdorf and Kaneene, 2014). The presence of infected wild animals in the vicinity of farmed cervid populations is also another potential source of *M. bovis* introduction in cervid farms (Gilsdorf and Kaneene, 2014). In Canada, the bison associated with Wood Buffalo National Park located in northern Alberta represent a longstanding wildlife reservoir of bovine tuberculosis (Lees et al., 2003; Nishi et al., 2006; Shury and Bergeson, 2011).

Active and passive surveillance are key elements for detecting bTB infection. In Canada, the foundation of active surveillance is the routine post-mortem inspection of animals at slaughter involving the submission of all tuberculous-like lesions to the laboratory for carrying out histopathology, polymerase chain reaction (PCR) or culture (Harrington et al., 2014; El Allaki et al., 2016). Since 1990, the surveillance of bTB in farmed cervids also relies on the information arising from movement permits, which were put in place by the Canadian government after the occurrence of several bTB outbreaks in Canadian cervid farms involving a dissemination of the infection by animal movements (Koller-Jones et al., 2008; Palmer et al., 2011). Thus, any cervid movement between premises requires a permit, which can be issued after a cervid herd has tested negative on tuberculin skin and serological tests for bTB and brucellosis, respectively (Harrington et al., 2014). Although this on-farm testing using tuberculin skin tests is useful for bTB detection, it has the drawback of being time-consuming and can pose animal welfare issues. Therefore, there is a need to evaluate the sensitivity of the current bTB surveillance system in farmed cervids to determine whether the removal of the current movement permit system will impede the effectiveness of the surveillance system, and if other testing options such as serological testing at slaughterhouse could be used to improve the surveillance system. This requires a better understanding of the performance of available bTB diagnostic tests.

The evaluation of the sensitivity of bTB surveillance requires reliable estimates of the parameters influencing the detection of bTB infection, which includes the performance of diagnostic procedures. These estimates can then be used to model the sensitivity of the surveillance system using a scenario tree modelling approach (Martin et al., 2007; Hood et al., 2009; Wahlstrom et al., 2010; El Allaki et al., 2016).

The objectives of this article were to i) provide quantitative estimates of parameters that could influence the sensitivity of the current bTB surveillance system in farmed cervids in Canada and ii) evaluate the performance of additional tests that could be considered to improve future surveillance.

2. Materials and methods

This systematic review was undertaken to answer the following question: “What are the estimates of key parameters that impact the probability of detecting bTB in culled or live farmed cervid population in Canada?”. The selected key parameters found in the literature (Ryan and Hathaway, 2006; El Allaki et al., 2016) were: the probability of presence of macroscopic lesions in infected cervids, the probability of detection of tuberculous macroscopic lesions during post-mortem inspection, the probability of submission of tuberculous-like lesions for laboratory confirmation, the sensitivity and specificity of diagnostic tests (histopathology, culture, PCR, serological, blood and skin tests), the prevalence and risk factors of bTB infection.

2.1. Systematic review protocol

A systematic review (SR) protocol was developed to ensure the reproducibility, consistency and transparency of the methods used for carrying out this systematic review (Supplementary material 1). This protocol includes definitions of the parameters of interest, search strategy (algorithms) and forms used for screening, data extraction and quality assessment. The term “reference” used in this systematic review refers to the source (scientific journal articles, government reports, books, conference proceedings and theses/dissertations) under which the research findings were published, while the term “study or studies” refers to the research findings presented within a reference. If the reference included study results presented by sub-groups or investigations on different topics of interest, the results were extracted separately for each animal group or topic of interest. Therefore, more than one study could be extracted from one reference.

2.1.1. Search strategy

A combination of keywords outlined in the SR protocol was used to identify the references. The initial search of references was carried out on November 18th, 2017 using the following bibliographical databases: Ovid Medline (1946-2017), CAB Abstracts (1910-2017 week 45), Scopus (1960-2017), Biological Abstracts (1969-2017), Web of Science Core Collection (1945-2017), Current Contents Connect (1998-2017) and ProQuest (all years). To assess the sensitivity of the search strategy and to capture references that could have been missed, one member of

the review team hand-searched the reference lists from two internal government reports obtained from the Canadian Food Inspection Agency (CFIA, 2013, 2016) and three selected comprehensive review papers directly linked to our topics of interest (de Lisle et al., 2002; Buddle et al., 2015; Buddle and Mackintosh, 2017). A complementary search for additional references was also carried out in the websites of the following organizations: the Canadian Food Inspection Agency, the United States Department of Agriculture, the European Food Safety Authority, the Ministry for Primary Industries in New Zealand, the Department of Agriculture and Water Resources in Australia, the Animal and Plant Health Agency in England and the World Organization for Animal Health.

2.1.2. Eligibility criteria

Only references reporting on primary research results related to the topics of interest were included, thereby excluding systematic reviews, meta-analysis, scoping review and mathematical modeling studies. Observational and experimental studies were considered except those in which experimental infection was performed intravenously since it does not represent a natural infection pathway. Case report were also excluded. For studies investigating the performance (sensitivity or specificity) of bTB diagnostic tests or post-mortem inspection in farmed or wild cervids, they were kept only if the reference test was histopathology, culture, and/or PCR. Only the literature written either in English or French was considered. No limits were applied to the year of study.

For studies investigating the performance of diagnostic tests in farmed and wild cervids, no limits were applied on the country in which the study was conducted. However, studies on bTB prevalence were limited to the ones conducted on farmed cervids located in Canada or the United States of America (USA) to get bTB prevalence that reflects the North American context. Studies on bTB risk factors were limited to farmed cervids, without limitation on the country. However, risk factors related to the geographical area (i.e. comparison of risk between specific region or city in which cervid farms are located) were only considered as of interest if they were conducted in Canada.

2.1.3. Screening and data extraction process

The review team was composed of individuals with expertise in epidemiology and/or microbiology. The references found during the search were imported into the EndNote software, and de-duplicated. These references were then imported into DistillerSR web-based software (Evidence Partners, Ottawa, Canada) for a three-step screening and data extraction process. In step 1, references were screened for relevance according to our topics of interest based on their title and abstract (Table 1, Supplementary material 1). In step 2, the full texts of the references were obtained and reviewed, and we kept references that met the inclusion criteria (Table 2, Supplementary material 1). In step 3, data were extracted in Microsoft® Excel. The following information from each full text of the reference was extracted: country from which samples were collected, year of sample collection, study design, type of living (farmed or wild cervids), cervid species, sampling strategy, demographic characteristics of cervids, information on the test or procedure, probability of interest and factors influencing its estimate.

Before undertaking each step of screening and data extraction process, reviewers pre-tested the forms using 30 randomly selected references (steps 1 and 2) or 10 randomly selected references (step 3). As the source of references (scientific journal articles, government reports, books, conference proceedings, theses/dissertations) was already known at the steps 2 and 3, the references and their content used for pre-testing the forms for these last two steps were stratified by type first, and then randomly selected. This process of pre-testing forms was done for evaluating the reviewers' agreement. In case of discrepancies, the definition of key parameters or concepts and questions in the screening forms were clarified. Each step of the screening and data extraction process was completed by two reviewers working independently and all conflicts were resolved by consensus or arbitration by a third reviewer.

2.1.4. Quality assessment of evidence

A risk of bias assessment was carried out at the time of data extraction for all studies except for the ones on prevalence of bTB, risk factors of bTB or based on expert opinions. Potential biases were evaluated on four domains: 1) subject selection, 2) index test, 3) reference test and 4) flow and timing, based on the Quadas-2 tool proposed by Whiting et al. (2011). A quality assessment form was developed (Table 4, Supplementary material 1) and each study was

independently rated for quality by 2 reviewers. In case of a discrepancy, the reviewers had a discussion so as to reach a consensus.

2.2. Statistical analyses

A bubble plot was used to present the distribution of studies by topic of interest, performed in SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Other descriptive statistics used to present the data were performed in R version 3.6.1.

For each topic of interest, a meta-analysis was performed when at least three studies were obtained on the same parameter of interest. Also, for studies investigating the performance of a diagnostic test, the evaluated test had to be based on a similar laboratory technique. This was defined as the same primer for PCR tests, the same target and positivity threshold for serological, blood and skin tests. Finally, structured expert opinion studies were excluded from meta-analysis.

For each parameter, the estimates were transformed with logit transformation, weighted by the inverse of their variance, and then pooled by using a random-effects model (Fleiss, 1993; Barendregt et al., 2013). However, Freeman-Tukey double arcsine transformation was used for parameter values close to either zero or 1, as this transformation also has advantage of stabilizing the variance (Barendregt et al., 2013; Wang, 2018). The parameters' estimates were then converted back for reporting (Wang, 2018). The meta-analysis was carried out by using the "*metaprop*" function of the "*meta*" package (version 4.9-7) in R. Forest plots produced to visualize the point estimates from individual studies, the pooled estimate and associated statistics were created by using "*metafor*" package (version 2.1-0) in R.

For each meta-analysis, the heterogeneity between studies was evaluated by using the I^2 statistic. A rough interpretation of I^2 statistic is that 0% to 40%, 30% to 60%, 50% to 90% and 75% to 100% indicates a low, moderate, substantial and high heterogeneity, respectively (Deeks et al., 2008). In presence of moderate, substantial or high heterogeneity, sub-group analyses were conducted by stratifying on biologically relevant characteristics that could influence the parameter estimate, which were: a) region of sample collection, b) type of living (farmed versus wild cervids), c) cervid species (deer versus elk), d) age categories (adults vs young), and e) study design (outbreak investigation or disease control versus observational versus experimental).

Finally, for each meta-analysis, the studentized residuals were estimated. When a study had a studentized residual absolute value larger than 2, the pooled estimate was reassessed without any outlying study and compared to the overall estimate to determine whether this study was strongly influential.

3. Results

A total of 3,868 references were identified through the initial and complementary search. After removing the duplicates, 1,505 references were kept for the first step of the screening (Figure 1). The verification of the reference lists from the 5 selected documents did not capture additional references. There were 597 references kept after the first level of screening, of which 113 were kept after the second level screening and considered for data extraction. Among these 113 references, 61 were excluded because either they did not have enough extractable data (studies that had only abstract written in English or French while the full text was written in other language, or when only the abstract was available), they did not investigate one of our topics of interest or they were found to be duplicates.

The final number of references from which data were extracted was 52. These references gave a total of 122 studies that investigated our topics of interest and reported results on one or more subgroups. The distribution of studies by topic of interest, country and year of data collection is shown at the figure 2. The references and extracted data are available in Supplementary file 2.

3.1. Probability of presence, detection and submission of macroscopic lesions in infected cervids

There were 18 studies from 14 references that investigated the probability of presence of macroscopic lesions in bTB infected cervids. Among the 17 studies on which the risk of bias assessment was conducted (excluding one study from expert opinion), six were of good quality in all domains of risk of bias assessment, while other studies had unclear concern in at least one of the domains due to missing information. One study had a high level of concern for the risk of bias on the index test; in this experimental studies, *M. bovis* was inoculated to all deer and the presence of macroscopic lesions was evaluated at different times of post-inoculation, thus

blinding was unlikely to be applied during the evaluation of the presence of bTB macroscopic lesion. The characteristics of studies and the estimates of probability of presence of macroscopic lesion are presented at the Table 1.

A meta-analysis was performed on 17 of the 18 studies, excluding the expert opinion study (EFSA, 2008). The pooled probability of presence of macroscopic lesions in bTB infected cervids was 81.9% (72.9 - 89.6) with a substantial level of heterogeneity $I^2 = 67\%$ (45 - 80). The logit transformation performed for a sensitivity analysis gave 78.4% (70.5 - 84.6) with the heterogeneity $I^2 = 53\%$ (18 - 73). The study by Palmer et al. (2002) and the study by Lugton et al. (1997) were identified as outlying studies, with a studentized residual absolute value of 2.36 and 2.33, respectively. The pooled probability of presence of macroscopic lesions was re-estimated excluding these two outlying studies and became 81.8% (74.6 - 88.2) with $I^2 = 50\%$ (9 - 72). Since these two studies did not seem to be strongly influential on the pooled estimate, they were kept in the analyses. Sub-group analyses provided pool estimates ranging from 74.4% to 97.9%, with a heterogeneity remaining moderate to high in some sub-groups as shown in Table 2.

Only two studies from two references (Whiting and Tessaro, 1994; Rohonczy et al., 1996) were found on the probability of detection of lesions using post-mortem inspection (Table 3). They both reported a high probability of detection ($\geq 90\%$) in a situation of outbreak investigation. One study was of good quality in all domains while the other study had unclear concern in two domains of risk of bias assessment.

We did not find in the literature any study that evaluated the probability of submission of tuberculous-like lesions from cervids for laboratory confirmation.

3.2. Diagnostic test

3.2.1. Bacterial culture

We retained only one study that estimated the sensitivity and specificity of culture. This study was conducted in 2007 and was based on expert opinion (EFSA, 2008). The sensitivity of culture estimated by the expert opinion in both farmed and wild cervids was 80.9% (40.2 - 95.9) and the specificity was 97.3% (47.0 - 99.6).

3.2.2. PCR

Table 4 provides the sensitivity, specificity, and characteristics of the five studies that evaluated the performance of PCR. The number of herds and characteristics of cervids (sex, age or stage of tuberculosis) included in these studies was not available. Two studies were of good quality in all domains of risk of bias assessment, while two studies had unclear risk of bias in at least one domain due to missing information.

3.2.3. Histopathology

The characteristics of the seven studies that evaluated the sensitivity and/or specificity of histopathology are presented in Table 5. The cervids used in the studies were mostly wild deer but the information on sex and the stage of tuberculosis was not available.

Except from one study with low risk of bias concern, all study had an unclear risk of bias in either subject selection or index reference test. The sensitivity of histopathology ranged from 63.6% to 98.6% while the specificity ranged from 73.0% to 89.0%. Table 8 provides the pooled sensitivity and specificity estimates, stratified by region, study population and cervid species. The meta-analysis of sensitivity of histopathology had moderate to high heterogeneity that remained even after sub-group analyses while the meta-analysis of specificity did not have any significant heterogeneity.

3.2.4. Serological and blood tests

The sensitivity and specificity of serological or blood tests were evaluated in 58 studies found in the literature (Table 6). These serological and blood tests were composed of ELISA, rapid tests (cervidTB STAT-PAK, Dual-Path Platform VetTB (DPP VetTB)), multiantigen print immunoassay (MAPIA), lymphocyte transformation (LT), fluorescence polarization assay (FPA), immunoblot and other tests such as gel diffusion, lymphocyte proliferation assay, gamma-interferon (IFN γ) and lymphocyte stimulation test.

The studies that evaluated the sensitivity of rapid diagnostic test DPP VetTB by relying on visible band as positivity of the test had a pooled estimate of sensitivity of 89.5 (79.0 - 95.1) and $I^2 = 38\%$. The increase of cut-off value based on relative light units for positivity of the test decreased its sensitivity.

The information on age and sex of cervids, the stage of bTB and co-infection was not available for most studies. The heterogeneity was variable and depended on the type of serological or blood test. In all studies that evaluated the performance of serological and blood tests, 65.4% (36/55) had good quality in all domains (excluding 3 studies from expert opinion that were not evaluated for risk of bias). There were 5 studies that had a high risk of bias because either the evaluation of diagnostic test did not seem to be done without knowing the results of the comparative test or the status of infection of the animal (e.g. in case of experimental studies where the same researchers who inoculated the animal were the same who evaluated the performance of diagnostic test).

3.2.5. Skin test

The sensitivity (Se) of skin tests estimated in all the 18 studies found in the literature ranged from 65.0% to 100.0% while the specificity (Sp) ranged from 45.7% to 100.0% (Table 6). The skin tests investigated were the comparative cervical tuberculin test (Se = 65.0% to 100.0%, Sp = 45.7% to 98.7%) and single cervical test (Se = 75.0% to 88.9%, Sp = 69.0% to 100.0%). In the 18 studies that evaluated the skin test performance, the risk of bias assessment was carried out on 16 studies and 11 studies were of good quality in all domains. One study (Jaroso et al., 2010) had a high risk of bias since the samples collected on live cervids seemed to have been performed more than 3 weeks apart from the index and reference tests. Also, in this study, the sensitivity of skin test was evaluated by performing the reference test (culture) on cervids that were already tested positive to skin or rapid test. This could overestimate the sensitivity of skin test or should have been called positive predictive value.

3.3. Prevalence of bovine tuberculosis in farmed cervids in Canada and USA

Almost all studies that estimated the prevalence of bovine tuberculosis in North America were conducted in USA (11 out of 12 studies), while one study was conducted in Canada (Table 9). The point estimate of bTB prevalence at the animal level ranged from 0.2 % to 86.6% and there were three studies that estimated the prevalence at the herd level that ranged from 0.2% to 14.7%. Most studies estimated the prevalence within animals from one herd except two studies ((Nation et al., 1999) and (Kaneene et al., 2002)), where the prevalence was estimated on animals

from different herds. Eight of the 12 studies were conducted on data collected between 1990 and 1999. The prevalence of bTB estimated at the animal level during outbreak investigations and/or disease control ranged from 0.2% to 86.7% while the prevalence estimated during cross-sectional or observational studies ranged from 1.1% to 12.1%. The results of meta-analysis are shown at Figures 4 and 5. Table 10 shows the meta-analysis of bTB estimated by study design.

3.4. Risk factors for bTB infection.

We found one study (Munroe et al., 1999) that quantified the risk factor for bTB infection in Canadian farmed cervids. By comparing with a herd of 1 to 15 cervids, the increase of 36 to 80 cervids and more than 80 cervids was associated with the increase of herd positivity of 8.9 (2.2-36.3) and 11.5 (2.8-47.4) respectively (Munroe et al., 1999).

4. Discussion

This systematic review provides a summary of the available estimates of various parameters that influence bTB detection in farmed cervids, using an extensive search of the literature and structured extraction protocol.

The probability of presence of macroscopic lesions in bTB infected cervids was one of the parameters of interest. This probability is important, since the presence of macroscopic lesions suggestive of bTB is a prerequisite for the disease detection during post-mortem inspection at the abattoir, which is the main component of the actual bTB surveillance system in Canada as well as in other countries (Ramos et al., 2015). However, not all the infected cervids necessarily express macroscopic tuberculous lesions (Ramos et al., 2015). The presence of bTB lesions in *M. bovis* infected cervids is first related to the stage of the infection. After infection, cellular responses involved in controlling the infection result in the accumulation of phagocytes over time and lead to the gradual formation of macroscopic lesions (Thoen et al., 2008). However, in our study, we could not evaluate the influence of the stage of infection, as this information was generally not reported by studies. Of note, the sub-group analysis showed a lower pooled probability of presence of bTB macroscopic lesions estimated from studies conducted in Asia and Oceania. One study (Lugton et al., 1997), which was also among the outlier studies, reported a much lower probability of presence of bTB macroscopic lesions compared to others. This experimental study

was conducted in New Zealand by exposing cervids to infected possums living in the site surrounding the enclosure of deer. The necropsy was carried out less than one year after the exposure. Then, the duration of bTB infection may have not been enough to induce macroscopic lesions as deer might have been infected at different times following exposure.

Only two studies reported on the probability of detection of lesions during post-mortem inspection. This probability is a combination of the presence of lesions and ability of inspectors to detect them. Some studies have shown that the morphology, severity and distribution of bTB lesions can vary depending on the cervid species (Crawshaw et al., 2013), which could influence the probability of detection. In deer for instance, the morphology of bTB lesions tends to be similar in character to those found in cattle (Mackintosh et al., 2004). A study conducted in Canada investigated the distribution of macroscopic lesions and found that 73% of *M. bovis* positive white-tailed deer had macroscopic lesions located in retropharyngeal lymph nodes while 50% of *M. bovis* positive elk had macroscopic lesions located in lungs or palatine tonsils (Shury and Bergeson, 2011). In fact, small granulomas can be missed at routine post-mortem inspection unless the appropriate tissues are sectioned and well inspected (Ramos et al., 2015). The result from this study is higher than the ones presented in Corner et al. (1990) and Sergeant et al. (2010) studies in cattle (modelled as Beta (84, 58) with a mean of 60% in young animals and Beta (43, 99)). As we were not able to provide a pooled estimate per category of age because some studies used mixed groups of age and other studies did not report the age of cervids used in the study, it is difficult to correctly explain the differences from Corner et al. (1990) and Sergeant et al. (2010) studies. Moreover, the study conducted in Australia in cattle used meat inspection procedures implemented in 1976 for export beef and changed in 1986 which might have been different from the inspection procedures performed in abattoirs in Canada (Government of Canada, 1990).

No information was found on the probability of submission of suspect lesions to the laboratory for confirmation. We expect that this parameter would be high. In fact, according to the Canadian legislation, any suspicious bTB lesion detected during post-mortem inspection must be reported to a veterinary inspector. A study conducted in cattle in Spain by using a questionnaire estimated the probability that veterinarians at slaughter submit suspect lesions to the laboratory at 91.7% (89.1-97.5) (Garcia-Saenz et al., 2015). Thus, it would be worthwhile to

verify the compliance regarding this legislation in Canada, especially in the presence of subtle or less typical lesions that might be subject to inspector judgment.

Aside from one study from expert opinion, there was no study found in literature that estimated the sensitivity and specificity of culture. Although a positive culture for *M. bovis* confirms the diagnosis of bTB, it does not have a perfect sensitivity. In particular, the type and storage of samples can affect the sensitivity of culture (OIE, 2015), and the culture media can have an effect on the recovery rate of *M. bovis* (de Lisle et al., 2002).

The sensitivity of PCR was high, which is coherent to generally high analytical sensitivity of PCR tests, as they can detect small amounts of genetic material (OIE, 2018). We observed a higher specificity than sensitivity for all primers used in studies with available information. A meta-analysis carried out on studies from cattle also reported a higher specificity of PCR than sensitivity (Nuñez-Garcia et al., 2018). PCR is an attractive test since it is more rapid than culture and has advantage of detecting the DNA of *M. bovis* without requiring a viable or culturable state of the bacteria (OIE, 2018). In Canada, PCR is considered as a confirmatory test for bTB in cervids for the surveillance program.

The histological examination of bTB-like lesions in tissues is a relevant tool for establishing tuberculosis infection following the detection and submission of macroscopic lesions (de Lisle et al., 2002). In farmed deer, the morphology of histopathological lesions was described as granulomas with epithelioid cells with Langhans' giant cells, sometimes with caseation and calcification (Mackintosh et al., 2004). The pool estimate of sensitivity was very good at 92% but is difficult to interpret due to the high heterogeneity. Sample preparation can affect the sensitivity of histopathology, since the tissue needs to be maintained in good condition. Also, the stage of bTB can affect the sensitivity of histopathology, which was not reported. Also, the assessment of histological lesions probably varies between researchers/laboratories as some countries may have developed their own protocol regarding the specific lymph nodes/tissues that need to undergo further evaluation (Government of Canada, 1990). The pooled estimate of specificity was relatively good at 87.3%, but still indicative of the need for confirmatory test, such as PCR or culture. The imperfect specificity could be due to infections with other mycobacteria species,

since they can also induce histopathological lesions similar to the ones induced by *M. bovis* (Hines et al., 1995).

A variety of serological and blood tests were investigated for the diagnostic of bTB in cervids, with highly variable results obtained on the sensitivity and specificity. For live animal testing, the bTB diagnostic test is based on indirect methods that aims to detect the immune response directed against *M. bovis* (Nolan, 1990). The performance of indirect diagnostic tests depends on the quality and type of mycobacterial antigens used to stimulate the cell mediated immune response or to measure the presence of specific antibodies (EFSA, 2008). Different types of antigens such as MPB70 and MPB83 are used in most bTB serological tests (Wood et al., 1988; Hewinson et al., 1996). Other antigens such as ESAT-6 and CFP10 that have T-cell reactivity in bTB infected subjects are widely used in gamma-interferon assays (Sorensen et al., 1995; Berthet et al., 1998). Since two types of immune response are induced by *M. bovis* infection (cell mediated immune response that occurs in the early stage of infection and circulating antibodies that occur in the late stage), the stage of the disease plays an important role in determining the appropriate diagnostic test (de Lisle et al., 2002; EFSA, 2008). In the early stage (from 10 - 14 days after the infection), the diagnostic tests such as gamma-interferon, lymphocyte proliferation or intradermal tuberculin tests which are based on the detection of cell mediated immune response are more sensitive (de Lisle et al., 2002; EFSA, 2008). In the late stage (6 months after the infection), antibody-based tests like ELISA or rapid tests are more sensitive (de Lisle et al., 2002). Important covariates that may be involved in the heterogeneity of sensitivity and specificity of these diagnostic tests were not reported by studies. For instance, aside from the experimental studies where the number of days post inoculation of *M. bovis* was known, the information on the stage of bTB was not reported. Furthermore, the PPD-based skin tests are known to boost antibody responses and therefore the use of antibody-based test such as ELISA in animals in which skin tests have never been performed can reduce its sensitivity (Nuñez-Garcia et al., 2018). A study conducted by Griffin et al. (1994) in New Zealand on 102 deer in which *M. bovis* was confirmed by culture showed that ELISA had a sensitivity of 45.7% before the single cervical test was performed and then became 85.3% when performed after the single cervical test was done.

The sensitization of cervids after the infection by other species of mycobacteria such *Mycobacterium avium* can reduce the specificity of serological tests (Buddle et al., 2010).

The sensitivity of skin tests is also influenced by the stage of the disease (e.g. the comparative cervical tuberculin test is more sensitive in the first six months following bTB infection and decreases afterwards), while the sensitization following the infection by other mycobacteria species reduces the specificity (Griffin and Mackintosh, 2000). However, the infection by other mycobacterial species (*M. avium*) has been reported in Canadian farmed cervids (Woodbury et al., 2008).

In surveillance activities, the use of a more sensitive, specific, and ideally rapid diagnostic test is crucial for improving the surveillance system sensitivity. A diagnostic test that has a low sensitivity will miss cases that can continue to spread the disease while a low specificity can lead to carrying out more investigations that were not needed and therefore involving resources. The meta-analysis performed on rapid diagnostic tests that were based on visible band for positivity threshold showed that DPP VetTB (Chembio Diagnostic Systems Inc. New York, USA) had a high sensitivity and specificity. DPP VetTB is a bTB diagnostic test that has been designed for rapid antibody detection in many animal species including cervids (Lyashchenko et al., 2013; Courcier et al., 2020). It has two antigen bands T1 (MPB83 protein) and T2 (CFP10/ESAT-6) for detecting IgG antibody (Lyashchenko et al., 2013). The DPP VetTB has advantage over CervidTB STAT-PAK test since its specificity is not decreased by the co-infection with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* while that co-infection affects the specificity of CervidTB STAT-PAK by generating a reaction to MPB83 (Buddle et al., 2010; Lyashchenko et al., 2013). DPP VetTB can be easily performed under field conditions. This test can also be a potential serological test to use during the abattoir-based surveillance and blood could be collected during the ante-mortem inspection or at time of bleeding.

All studies on prevalence of bTB in cervids from Canada or USA found in this systematic review were conducted before 2010. This is in agreement with the fact that in Canada, efforts to eradicate bTB in farmed cervids were implemented in 1989 and the last known case of bTB occurred in 2006 (Koller-Jones et al., 2008; Harrington et al., 2014). In USA, all known *M. bovis* infections were eradicated from captive cervids in 2013 (Gilsdorf and Kaneene, 2014). At the

animal level, the prevalence of bTB estimated during outbreak investigation was much higher than prevalence estimated during disease control or cross-sectional studies. This was expected as during outbreak investigations, cervids with previous contacts with infected herds are targeted. The meta-analysis displayed a high heterogeneity. Although our study cannot conclude on the underlying reasons, different factors could explain the prevalence variation between herds such as the time since the introduction of the infection in the herd, the age distribution of cervids within the herd, and the type of herd management which could influence the transmission rate.

We only found one study reporting a quantitative estimate of the risk factors for bTB infection in farmed cervids in Canada, which reported an influence of herd size. However, it should be noted that some of the references discarded during screening provided qualitative information on the risk factors for bTB in wild or farmed cervids. For instance, import of live cervids from countries that still have not eradicated bTB can lead to the introduction of bTB in the farms (Gilsdorf and Kaneene, 2014). An increase in age of cervids was reported to be associated with an increased risk of bTB infection in wild cervids (Lugton et al., 1998; Shury et al., 2014). Risk factors are important to consider in bTB surveillance system, so that populations at high risk of bTB infection can be targeted to improve the sensitivity of the surveillance system.

This systematic review had some limitations. Studies published in languages other than French or English were excluded, which may have led to missing some relevant data. However, most studies conducted in North America should have been captured. Discrepancy between reviewers during the screening and data extraction process were common and then had to be solved or led to the clarification of the protocol. Many of these discrepancies were linked to unforeseen particularities of the studies, which were very diverse in terms of study design and laboratory techniques used. Also, for many of them, the extracted information was not directly linked to the main objective of the study, which might explain the difficulty in assessing their quality. An important heterogeneity was observed between studies for most parameters, which limits our conclusions. In particular, the stage of bTB, age of cervids and co-infection with other mycobacterial pathogens were not reported in most studies, which would have been important factors for explaining the heterogeneity of the diagnostic test performances. Finally, the univariate model was used for meta-analysis of diagnostic tests, which cannot estimate jointly

the sensitivity and specificity as opposed to the bivariate model. This decision was driven by the fact that many studies only reported data on test sensitivity or specificity.

In conclusion, our study provided ranges and pooled estimates of key parameters influencing the bTB surveillance sensitivity, which is an essential step towards modelling a surveillance system sensitivity for bTB in cervid population. It also allows us to identify knowledge gaps on the availability of estimates for some parameters of importance, which can orient future studies. An important heterogeneity was observed for many parameter estimates. Additional studies are required to understanding the source of this heterogeneity.

Funding

This project was funded by the CRVE-Net program while the GREZOSP provided scholarship to the student who was working on this project.

Authors' contributions

NB, FE and JA contributed to the design of a systematic review. NB conducted the initial reference search. All authors participated in reference screening and data extraction. NB managed the references, conducted the meta-analyses, and wrote the first draft of the manuscript. All authors revised the manuscript and approved the final version.

Acknowledgements

The authors thank Noel Harrington, Jasmine Dhillon and Jean Charles Côté for the advice and the collaboration on this project. The librarian members of Université de Montréal also helped get the texts/documents this systematic review and meta-analysis used for data extraction.

Appendix A. Supplemental data

References

- Barendregt, J.J., Doi, S.A., Lee, Y.Y., Norman, R.E., Vos, T., 2013. Meta-analysis of prevalence. *J. Epidemiol. Community Health* 67, 974-978.
- Bean, D.C., Hills, A., Ryan, T., Aitken, J., 2007. Evaluation of the BD ProbeTec ET system for direct detection of *Mycobacterium bovis* in veterinary specimens. *J. Clin. Microbiol.* 45, 3434-3435.
- Berthet, F.-X., Rasmussen, P.B., Rosenkrands, I., Andersen, P., Gicquel, B., 1998. A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT=6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology* 144, 3195-3203.
- Boadella, M., Barasona, J.A., Diaz-Sanchez, S., Lyashchenko, K.P., Greenwald, R., Esfandiari, J., Gortazar, C., 2012. Performance of immunochromatographic and ELISA tests for detecting fallow deer infected with *Mycobacterium bovis*. *Prev. Vet. Med.* 104, 160-164.
- Buddle, B.M., Lisle, G.W.d., Griffin, J.F.T., Hutchings, S.A., 2015. Epidemiology, diagnostics, and management of tuberculosis in domestic cattle and deer in New Zealand in the face of a wildlife reservoir. (Special Issue: Control of bovine tuberculosis in New Zealand in the face of a wildlife host: a compiled review of 50 years of programme policy, design and research.). *N. Z. Vet. J.* 63, 19-27.
- Buddle, B.M., Mackintosh, C.G., 2017. Improving the diagnosis of bovine tuberculosis in farmed deer. *Vet. Rec.* 180, 66-67.
- Buddle, B.M., Wilson, T., Denis, M., Greenwald, R., Esfandiari, J., Lyashchenko, K.P., Liggett, S., Mackintosh, C.G., 2010. Sensitivity, specificity, and confounding factors of novel serological tests used for the rapid diagnosis of bovine tuberculosis in farmed red deer (*Cervus elaphus*). *Clin. Vaccine Immunol.* 17, 626-630.
- CFIA, 2013. A review of rapid immunochromatographic assays (CervidTB Stat-Pak and DPP VetTB) for the diagnosis of Bovine Tuberculosis in Cervids. Animal Health Science Directorate, Science Branch, Canadian Food Inspection Agency, Ottawa, Canada, 85 pp.
- CFIA, 2016. Likelihood of undetected spread of brucellosis and bovine tuberculosis in captive cervids in Canada following the termination of the Cervidae movement permit associated

- on-farm testing. Animal Health Science Directorate, Science Branch, Canadian Food Inspection Agency, Ottawa, Canada, 146 pp.
- Corner, L., Melville, L., McCubbin, K., Small, K.J., McCormick, B.S., Wood, P.R., Rothel, J.S., 1990. Efficiency of inspection procedures for the detection of tuberculous lesions in cattle. *Aust. Vet. J.* 67, 389-392.
- Corrin, K.C., Carter, C.E., Kissling, R.C., de Lisle, G.W., 1993. An evaluation of the comparative tuberculin skin test for detecting tuberculosis in farmed deer. *N. Z. Vet. J.* 41, 12-20.
- Courcier, E.A., Pascual-Linaza, A.V., Arnold, M.E., McCormick, C.M., Corbett, D.M., O'Hagan, M.J.H., Collins, S.F., Trimble, N.A., McGeown, C.F., McHugh, G.E., McBride, K.R., McNair, J., Thompson, S., Patterson, I.A.P., Menzies, F.D., 2020. Evaluating the application of the dual path platform VetTB test for badgers (*Meles meles*) in the test and vaccinate or remove (TVR) wildlife research intervention project in Northern Ireland. *Res. Vet. Sci.*
- Crawshaw, T., De La Rua-Domenech, R., Brown, E., 2013. Recognising the gross pathology of tuberculosis in South American camelids, deer, goats, pigs and sheep. *In Pract.* 35, 490-502.
- de Lisle, G.W., Bengis, R.G., Schmitt, S.M., O'Brien, D.J., 2002. Tuberculosis in free-ranging wildlife: detection, diagnosis and management. *Rev. Sci. Tech.* 21, 317-334.
- Deeks, J.J., Higgins, J.P., Altman, D.G., 2008. Analysing Data and Undertaking Meta-Analyses. In: Higgins, J.P., Sally Green (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 243-296.
- EFSA, 2008. Scientific Opinion of the Panel on Animal Health and Animal Welfare on a request from the European Commission on "Tuberculosis testing in deer".
- El Allaki, F., Harrington, N., Howden, K., 2016. Assessing the sensitivity of bovine tuberculosis surveillance in Canada's cattle population, 2009–2013. *Prev. Vet. Med.* 134, 145-152.
- Fitzgerald, S.D., Kaneene, J.B., Butler, K.L., Clarke, K.R., Fierke, J.S., Schmitt, S.M., Bruning-Fann, C.S., Mitchell, R.R., Berry, D.E., Payeur, J.B., 2000. Comparison of postmortem techniques for the detection of *Mycobacterium bovis* in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 12, 322-327.
- Fleiss, J.L., 1993. The statistical basis of meta-analysis. *Stat. Methods Med. Res.* 2, 121-145.

- Frank, J., Griffin, T., Cross, J.P., 1989. Diagnosis of tuberculosis in New Zealand farmed deer: an evaluation of intradermal skin testing and laboratory techniques. *Ir. Vet. J.* 42, 101-107.
- Gaborick, C.M., Salman, M.D., Ellis, R.P., Triantis, J., 1996. Evaluation of a five-antigen ELISA for diagnosis of tuberculosis in cattle and Cervidae. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209, 962-966.
- Garcia-Saenz, A., Napp, S., Lopez, S., Casal, J., Allepuz, A., 2015. Estimation of the individual slaughterhouse surveillance sensitivity for bovine tuberculosis in Catalonia (North-Eastern Spain). *Prev. Vet. Med.* 121, 332-337.
- Giltsdorf, M.J., Kaneene, J.B., 2014. The importance of *M. bovis* infection in cervids on the eradication of bovine tuberculosis in the United States. *Zoonotic Tuberculosis*. John Wiley & Sons, Inc, 263-275.
- Government of Canada, 1990. Meat Inspection Regulations, 1990
- Gowtage-Sequeira, S., Paterson, A., Lyashchenko, K.P., Lesellier, S., Chambers, M.A., 2009. Evaluation of the CervidTB STAT-PAK for the detection of *Mycobacterium bovis* infection in wild deer in Great Britain. *Clin. Vaccine Immunol.* 16, 1449-1452.
- Griffin, J.F., Mackintosh, C.G., 2000. Tuberculosis in deer: perceptions, problems and progress. *Vet. J.* 160, 202-219.
- Griffin, J.F.T., Cross, J.P., Buchan, G.S., 1990. Laboratory assays for the diagnosis of tuberculosis in farmed red deer (*Cervus elaphus*). *The biology of deer. Proceedings of the International Symposium on the Biology of Deer* 28, 130-135.
- Griffin, J.F.T., Cross, J.P., Chinn, D.N., Rodgers, C.R., Buchan, G.S., 1994. Diagnosis of tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in New Zealand red deer (*Cervus elaphus*) using a composite blood test and antibody assays. *N. Z. Vet. J.* 42, 173-179.
- Griffin, J.F.T., Rodgers, C.R., Liggett, S., Mackintosh, C.G., 2006. Tuberculosis in ruminants: Characteristics of intra-tonsillar *Mycobacterium bovis* infection models in cattle and deer. *Tuberculosis* 86, 404-418.
- Harrington, N., Howden, K., Turcotte, C., 2014. Canada's bovine tuberculosis eradication program. In: Kaneene, J.B., Steele, J.H., Thoen, C. (Eds.), *Zoonotic Tuberculosis: Mycobacterium bovis and Other Pathogenic Mycobacteria*. Wiley Blackwell, Ames, Iowa, 287-290.

- Harrington, N.P., Surujballi, O.P., Prescott, J.F., Duncan, J.R., Waters, W.R., Lyashchenko, K., Greenwald, R., 2008. Antibody Responses of Cervids (*Cervus elaphus*) following Experimental *Mycobacterium bovis* Infection and the Implications for Immunodiagnosis. *Clin. Vaccine Immunol.* 15, 1650-1658.
- Harrington, N.P., Surujballi, O.P., Waters, W.R., Prescott, J.F., 2007. Development and evaluation of a real-time reverse transcription-PCR assay for quantification of gamma interferon mRNA to diagnose tuberculosis in multiple animal species. *Clinical & Vaccine Immunology: CVI* 14, 1563-1571.
- Hewinson, R.G., Michell, S.L., Russell, W.P., McAdam, R.A., Jacobs, W.R., Jr., 1996. Molecular characterization of MPT83: a seroreactive antigen of *Mycobacterium tuberculosis* with homology to MPT70. *Scand. J. Immunol.* 43, 490-499.
- Hines, M.E., 2nd, Kreeger, J.M., Herron, A.J., 1995. Mycobacterial infections of animals: pathology and pathogenesis. *Lab. Anim. Sci.* 45, 334-351.
- Hood, G.M., Barry, S.C., Martin, P.A., 2009. Alternative methods for computing the sensitivity of complex surveillance systems. *Risk Anal.* 29, 1686-1698.
- Hutchings, D.L., Wilson, S.H., 1995. Evaluation of lymphocyte stimulation tests for diagnosis of bovine tuberculosis in elk (*Cervus elaphus*). *Am. J. Vet. Res.* 56, 27-33.
- Itoh, R., Kagabu, Y., Itoh, F., 1992. *Mycobacterium bovis* Infection in a Herd of Japanese Shika Deer (*Cervus nippon*). *J. Vet. Med. Sci.* 54, 803-804.
- Jaroso, R., Vicente, J., Martin-Hernando, M.P., Aranaz, A., Lyashchenko, K., Greenwald, R., Esfandiari, J., Gortazar, C., 2010. Ante-mortem testing wild fallow deer for bovine tuberculosis. *Vet. Microbiol.* 146, 285-289.
- Kaneene, J.B., Fitzgerald, S.D., Schmitt, S., Miller, R.A., Bruning-Fann, C., O'Brien, D., Judge, L., 2000. Epidemiological studies of *Mycobacterium bovis* in wildlife and domestic livestock, Michigan, USA. In: Salman, M.D., Morley, P.S., Ruch-Gallie, R. (Eds.) *International Society for Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE)*, Colorado.
- Kaneene, J.B., Pfeiffer, D., Thoen, C.O., Steele, J.H., Gilsdorf, M.J., 2008. Epidemiology of *Mycobacterium Bovis*. In: Thoen, C.O., Steele, J.H., Gilsdorf, M.J. (Eds.), *Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans*. Blackwell Publishing Ltd, Ames, Iowa, 34-48.

- Kaneene, J.B., VanderKlok, M., Bruning-Fann, C.S., Palmer, M.V., Whipple, D.L., Schmitt, S.M., Miller, R., 2002. Prevalence of *Mycobacterium bovis* infection in cervids on privately owned ranches. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 656-659.
- Koller-Jones, M.A., Turcotte, C., Lutze-Wallace, C., Surujballi, O., Thoen, C.O., Steele, J.H., Gilsdorf, M.J., 2008. Effect of Bovine Tuberculosis in Wildlife on a National Eradication Program—Canada. In: Thoen, C.O., Steele, J.H., Gilsdorf, M.J. (Eds.), *Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans*. Blackwell Publishing Ltd, Ames, Iowa, 226-237.
- Kollias, G.V., Jr., Thoen, C.O., Fowler, M.E., 1982. Evaluation of comparative cervical tuberculin skin testing in cervids naturally exposed to mycobacteria. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 181, 1257-1262.
- Lees, V.W., Copeland, S., Rousseau, P., 2003. Bovine tuberculosis in elk (*Cervus elaphus manitobensis*) near Riding Mountain National Park, Manitoba, from 1992 to 2002. *Can. Vet. J.* 44, 830-831.
- Lloyd-Webb, E.C., Campbell, P.H., Witt, D.J., 1995. The specificity of the single cervical intradermal tuberculosis test in a population of Tasmanian fallow deer putatively free of bovine tuberculosis. *Prev. Vet. Med.* 21, 347-353.
- Lugton, I.W., Wilson, P.R., Morris, R.S., Griffin, J.F.T., Lisle, G.W.d., 1997. Natural infection of red deer with bovine tuberculosis. *N. Z. Vet. J.* 45, 19-26.
- Lugton, I.W., Wilson, P.R., Morris, R.S., Nugent, G., 1998. Epidemiology and pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection of red deer (*Cervus elaphus*) in New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 46, 147-156.
- Lyashchenko, K.P., Greenwald, R., Esfandiari, J., Chambers, M.A., Vicente, J., Gortazar, C., Santos, N., Correia-Neves, M., Buddle, B.M., Jackson, R., O'Brien, D.J., Schmitt, S., Palmer, M.V., Delahay, R.J., Waters, W.R., 2008. Animal-side serologic assay for rapid detection of *Mycobacterium bovis* infection in multiple species of free-ranging wildlife. *Vet. Microbiol.* 132, 283-292.
- Lyashchenko, K.P., Greenwald, R., Esfandiari, J., O'Brien, D.J., Schmitt, S.M., Palmer, M.V., Waters, W.R., 2013. Rapid detection of serum antibody by dual-path platform VetTB assay in white-tailed deer infected with *Mycobacterium bovis*. *Clin. Vaccine Immunol.* 20, 945-953.

- Mackintosh, C.G., de Lisle, G.W., Collins, D.M., Griffin, J.F., 2004. Mycobacterial diseases of deer. *N. Z. Vet. J.* 52, 163-174.
- Martin, P.A.J., Cameron, A.R., Greiner, M., 2007. Demonstrating freedom from disease using multiple complex data sources: 1: A new methodology based on scenario trees. *Prev. Vet. Med.* 79, 71-97.
- Martin-Hernando, M.P., Torres, M.J., Aznar, J., Negro, J.J., Gandia, A., Gortazar, C., 2010. Distribution of Lesions in Red and Fallow Deer Naturally Infected with *Mycobacterium bovis*. *Journal of Comparative Pathology* 142, 43-50.
- Miller, J., Jenny, A., Rhyan, J., Saari, D., Suarez, D., 1997. Detection of *Mycobacterium bovis* in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues of cattle and elk by PCR amplification of an IS6110 sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms. *J. Vet. Diagn. Invest.* 9, 244-249.
- Miller, W.W., Williams, J.M., Schiefer, T.J., Seidel, J.W., 1991. Bovine tuberculosis in a captive elk herd in Colorado: epizootiology, diagnosis, and management. *Proceedings Annual Meeting of the United States Animal Health Association.*
- Munroe, F.A., Dohoo, I.R., McNab, W.B., Spangler, L., 1999. Risk factors for the between-herd spread of *Mycobacterium bovis* in Canadian cattle and cervids between 1985 and 1994. *Prev. Vet. Med.* 41, 119-133.
- Nation, P.N., Fanning, E.A., Hopf, H.B., Church, T.L., 1999. Observations on animal and human health during the outbreak of *Mycobacterium bovis* in game farm wapiti in Alberta. *Can. Vet. J.* 40, 113-116.
- Nelson, J.T., Orloski, K.A., Lloyd, A.L., Camacho, M., Schoenbaum, M.A., Robbe-Austerman, S., Thomsen, B.V., Hall, S.M., 2012. Evaluation of serodiagnostic assays for *Mycobacterium bovis* infection in elk, white-tailed deer, and reindeer in the United States. *Vet. Med. Int.* 2012.
- Nishi, J.S., Shury, T., Elkin, B.T., 2006. Wildlife reservoirs for bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in Canada: strategies for management and research. *VET. MICROBIOL.* 112, 325-338.

- Nolan, A., 1990. Diagnosis of TB in deer: problems of diagnosis and research attempting to overcome these problems. *Deer Farming* 31, 35.
- Nuñez-García, J., Downs, S.H., Parry, J.E., Abernethy, D.A., Broughan, J.M., Cameron, A.R., Cook, A.J., de la Rúa-Domenech, R., Goodchild, A.V., Gunn, J., More, S.J., Rhodes, S., Rolfe, S., Sharp, M., Upton, P.A., Vordermeier, H.M., Watson, E., Welsh, M., Whelan, A.O., Woolliams, J.A., Clifton-Hadley, R.S., Greiner, M., 2018. Meta-analyses of the sensitivity and specificity of ante-mortem and post-mortem diagnostic tests for bovine tuberculosis in the UK and Ireland. *Prev. Vet. Med.* 153, 94-107.
- O'Brien, D.J., Schmitt, S.M., Lyashchenko, K.P., Waters, W.R., Berry, D.E., Palmer, M.V., McNair, J., Greenwald, R., Esfandiari, J., Cosgrove, M.K., 2009. Evaluation of blood assays for detection of *Mycobacterium bovis* in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) in Michigan. *J. Wildl. Dis.* 45, 153-164.
- O'Reilly, L.M., Daborn, C.J., 1995. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber. Lung Dis.* 76 Suppl 1, 1-46.
- OIE, 2015. Terrestrial Manual. Bovine tuberculosis - Chapter 2.4.6.
- OIE, 2018. Terrestrial Manual. Bovine tuberculosis - Chapter 3.4.6
- Okafor, C.C., Grooms, D.L., Bruning-Fann, C.S., Averill, J.J., Kaneene, J.B., 2011. Descriptive epidemiology of bovine tuberculosis in michigan (1975-2010): lessons learned. *Vet. Med. Int.* 2011, 874924.
- Palmer, M.V., Waters, W.R., Whipple, D.L., 2002. Lesion development in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) experimentally infected with *Mycobacterium bovis*. *Vet. Pathol.* 39, 334-340.
- Palmer, M.V., Whipple, D.L., Payeur, J.B., Alt, D.P., Esch, K.J., Bruning-Fann, C.S., Kaneene, J.B., 2000. Naturally occurring tuberculosis in white-tailed deer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216, 1921-1924.
- Palmer, M.V., Whipple, D.L., Payeur, J.B., Bolin, C.A., 2011. Use of the intradermal tuberculin test in a herd of captive elk (*Cervus elaphus nelsoni*) naturally infected with *Mycobacterium bovis*. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23, 363-366.

- Palmer, M.V., Whipple, D.L., Waters, W.R., 2001. Tuberculin skin testing in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 13, 530-533.
- Ramos, D.F., Silva, P.E.A., Dellagostin, O.A., 2015. Diagnosis of bovine tuberculosis: review of main techniques. *Brazilian Journal of Biology* 75, 830-837.
- Risalde, M., Thomas, J., Sevilla, I., Serrano, M., Ortíz, J.A., Garrido, J., Domínguez, M., Domínguez, L., Gortázar, C., Ruíz-Fons, J.F., 2017. Development and evaluation of an interferon gamma assay for the diagnosis of tuberculosis in red deer experimentally infected with *Mycobacterium bovis*. *BMC Vet. Res.* 13.
- Rohonczy, E.B., Balachandran, A.V., Dukes, T.W., Payeur, J.B., Rhyan, J.C., Saari, D.A., Whiting, T.L., Wilson, S.H., Jarnagin, J.L., 1996. A comparison of gross pathology, histopathology, and mycobacterial culture for the diagnosis of tuberculosis in elk (*Cervus elaphus*). *Can. J. Vet. Res.* 60, 108-114.
- Ryan, T.J., Hathaway, S.C., 2006. Making better use of post mortem meat inspection for diagnosing tuberculosis in cattle and deer. Proceedings of the 11th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics. New Zealand Food Safety Authority, Wellington, New Zealand, 5.
- Sergeant, E., Happold, J., Hutchison, J., Langstaff, I., 2010. Evaluation of Australian Surveillance for Freedom from Bovine Tuberculosis. Report Prepared for the Australian Biosecurity CRC for Emerging Infectious Disease. Aus Vet Animal Health Services, Australia.
- Shury, T.K., Bergeson, D., 2011. Lesion Distribution and Epidemiology of *Mycobacterium bovis* in Elk and White-Tailed Deer in South-Western Manitoba, Canada. *Vet. Med. Int.* 2011, 591980.
- Shury, T.K., Bergeson, D., Surujballi, O., Lyashchenko, K.P., Greenwald, R., 2014. Field evaluation of three blood-based assays for elk (*Cervus canadensis*) naturally infected with *Mycobacterium bovis*. *Prev. Vet. Med.* 115, 109-121.
- Sorensen, A.L., Nagai, S., Houen, G., Andersen, P., Andersen, A.B., 1995. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 63, 1710-1717.

- Stärk, K.D.C., Salman, M., Tempelman, Y., Kihm, U., 2002. A review of approaches to quality assurance of veterinary systems for health-status certification. *Prev. Vet. Med.* 56, 129-140.
- Stuart, F.A., Manser, P.A., McIntosh, F.G., 1988. Tuberculosis in imported red deer (*Cervus elaphus*). *Vet. Rec.* 122, 508-511.
- Stumpff, C.D., 1982. Epidemiological study of an outbreak of bovine TB in confined elk herds. *Proceedings of the American Animal Health Association.*
- Surujballi, O., Lutze-Wallace, C., Turcotte, C., Savic, M., Stevenson, D., Romanowska, A., Monagle, W., Berlie-Surujballi, G., Tangorra, E., 2009. Sensitive diagnosis of bovine tuberculosis in a farmed cervid herd with use of an MPB70 protein fluorescence polarization assay. *Can. J. Vet. Res.* 73, 161-166.
- Sutton, P.J., Lisle, G.W.d., Wall, E.P., 1983. Serology of tuberculosis in red deer. *Biology of deer production. Proceedings of an international conference held at Dunedin, New Zealand.*
- Toen, C.O., Barletta, R.G., Steele, J.H., Gilsdorf, M.J., 2008. Pathogenesis of *Mycobacterium Bovis*. *Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans*. Blackwell Publishing Ltd, 18-33.
- Thorne, T., 1993. Report of the committee on wildlife diseases. *Proceedings of the Annual Meeting of the United States Animal Health Association* 60, 9748-9760.
- Wadhwa, A., Johnson, R.E., Mackintosh, C.G., Griffin, J.F., Waters, W.R., Bannantine, J.P., Eda, S., 2013. Use of ethanol extract of *Mycobacterium bovis* for detection of specific antibodies in sera of farmed red deer (*Cervus elaphus*) with bovine tuberculosis. *BMC Veterinary Research [Electronic Resource]* 9, 256.
- Wahlstrom, H., Frossling, J., Lewerin, S.S., Ljung, A., Cedersmyg, M., Cameron, A., 2010. Demonstrating freedom from *Mycobacterium bovis* infection in Swedish farmed deer using non-survey data sources. *Prev. Vet. Med.* 94, 108-118.
- Wang, N., 2018. How to Conduct a Meta-Analysis of Proportions in R: A Comprehensive Tutorial.
- Wards, B.J., Collins, D.M., Lisle, G.W.d., 1995. Detection of *Mycobacterium bovis* in tissues by polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.* 43, 227-240.

- Waters, W.R., Palmer, M.V., Bannantine, J.P., Greenwald, R., Esfandiari, J., Andersen, P., McNair, J., Pollock, J.M., Lyashchenko, K.P., 2005. Antibody responses in reindeer (*Rangifer tarandus*) infected with *Mycobacterium bovis*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 12, 727-735.
- Waters, W.R., Stevens, G.E., Schoenbaum, M.A., Orloski, K.A., Robbe-Austerman, S., Harris, N.B., Hall, S.M., Thomsen, B.V., Wilson, A.J., Brannian, R.E., Nelson, J.T., Schafer, S., Esfandiari, J., Dutton, M., Greenwald, R., Lyashchenko, K.P., 2011. Bovine tuberculosis in a Nebraska herd of farmed elk and fallow deer: A failure of the tuberculin skin test and opportunities for serodiagnosis. *Vet. Med. Int.* 2011.
- Whiting, P.F., Rutjes, A.S., Westwood, M.E., et al., 2011. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* 155, 529-536.
- Whiting, T.L., Tessaro, S.V., 1994. An abattoir study of tuberculosis in a herd of farmed elk. *Can. Vet. J.* 35, 497-501.
- Wood, P.R., Ripper, J., Radford, A.J., Bundesen, P.G., Rylatt, D.B., Cottis, L.E., John, M., Plackett, P., 1988. Production and Characterization of Monoclonal Antibodies Specific for *Mycobacterium bovis*. *Microbiology* 134, 2599-2604.
- Woodbury, M.R., Chirino-Trejo, M., Mihajlovic, B., 2008. Diagnostic detection methods for *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* in white-tailed deer. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne* 49, 683-688.
- Zanella, G., Durand, B., Hars, J., Moutou, F., Garin-Bastuji, B., Duvauchelle, A., Fermé, M., Karoui, C., Boschioli, M.L., 2008. *Mycobacterium bovis* in wildlife in France. *J. Wildl. Dis.* 44, 99-108.
- Zinsstag, J., Schelling, E., Roth, F., Kazwala, R., Thoen, C.O., Steele, J.H., Gilsdorf, M.J., 2008. Economics of Bovine Tuberculosis. *Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans*. Blackwell Publishing Ltd, 68-83.
- Zomborszky, Z., Kormendy, B., Tuboly, S., Tilly, P., Horn, P., 1995. The value of immunodiagnostic tests in detecting tuberculosis in an infected red deer herd and in eradication of the disease by selection. *Acta Vet. Hung.* 43, 385-392.

Figures and tables

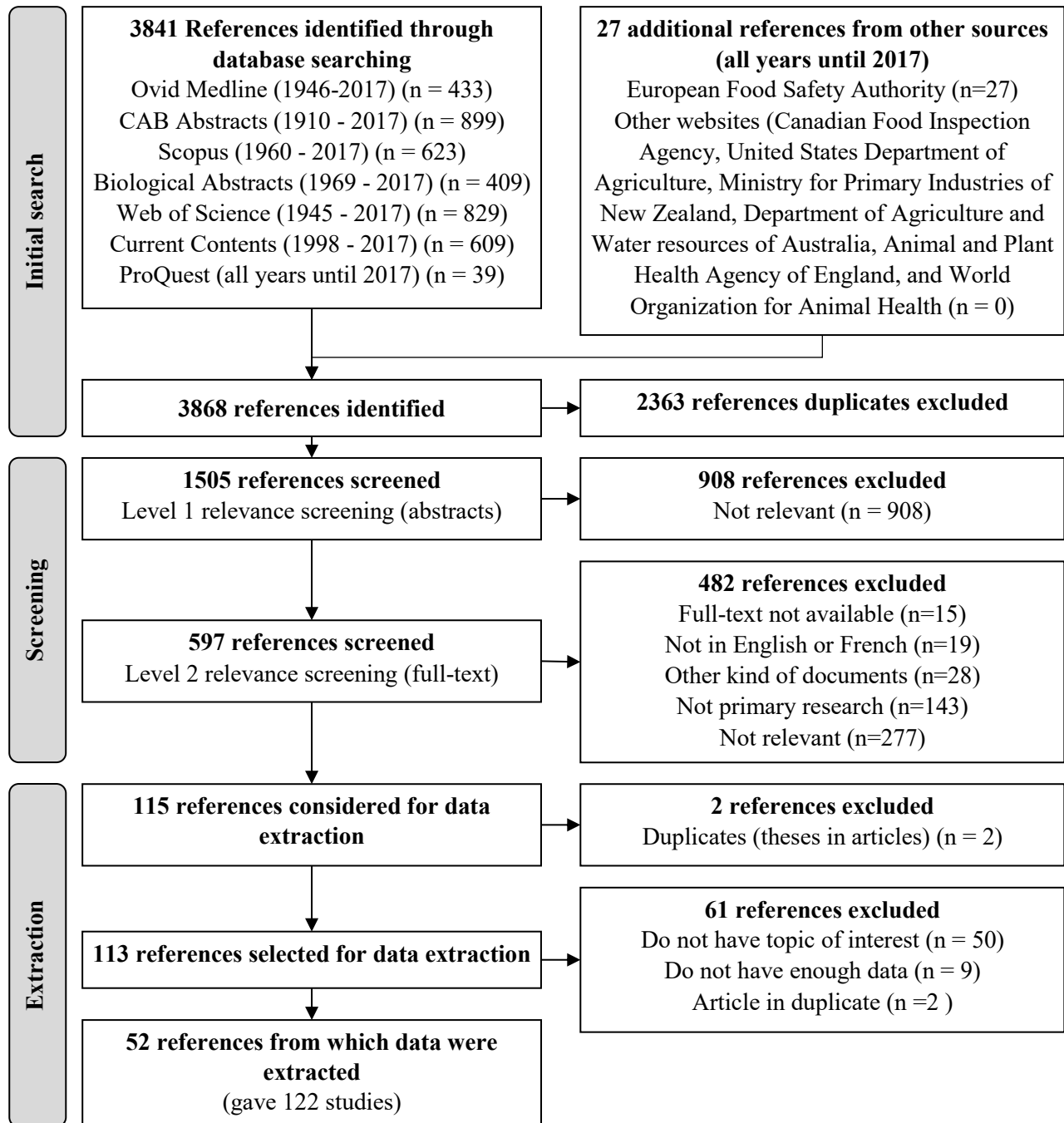


Figure 1: Flowchart of systematic review on key parameters for the scenario tree model. Each reference could more than one study

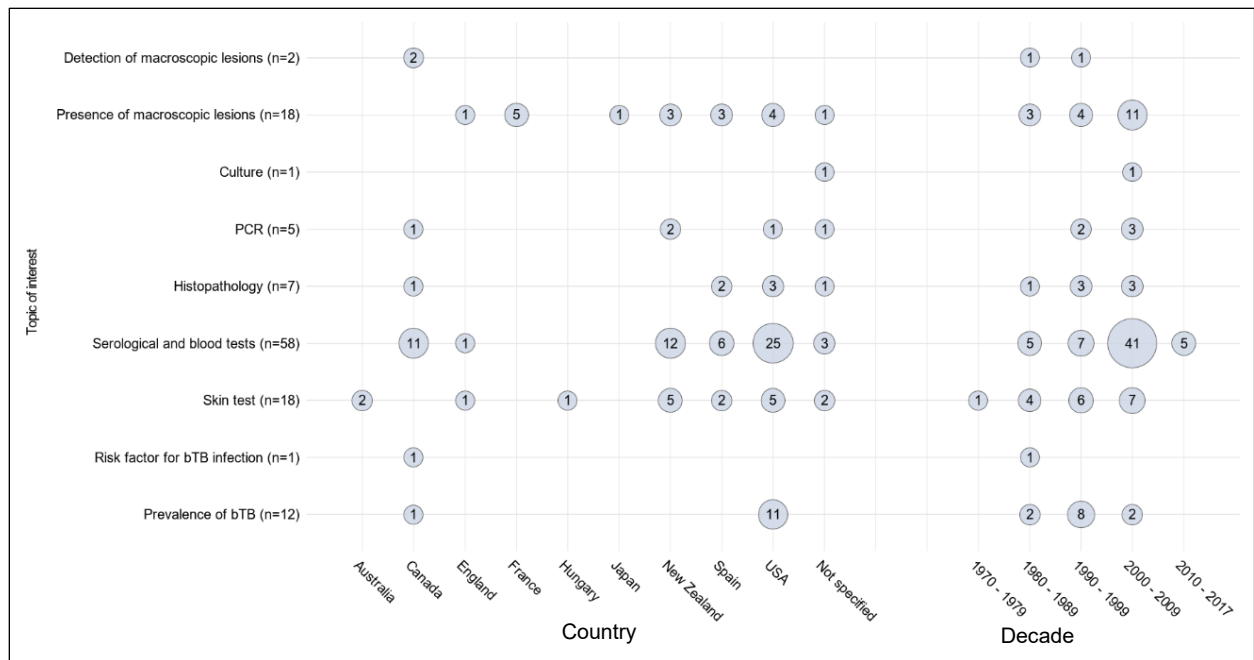


Figure 2: Bubble plot of distribution of studies on topic of interest by country and decade of data collection. The bubble size is proportional to the number of studies. On each line, “n” corresponds to the total number of studies on the topic of interest. In case of data collected during a time period extending over more than one decade, the study was attributed to the decade in which the data collection started.

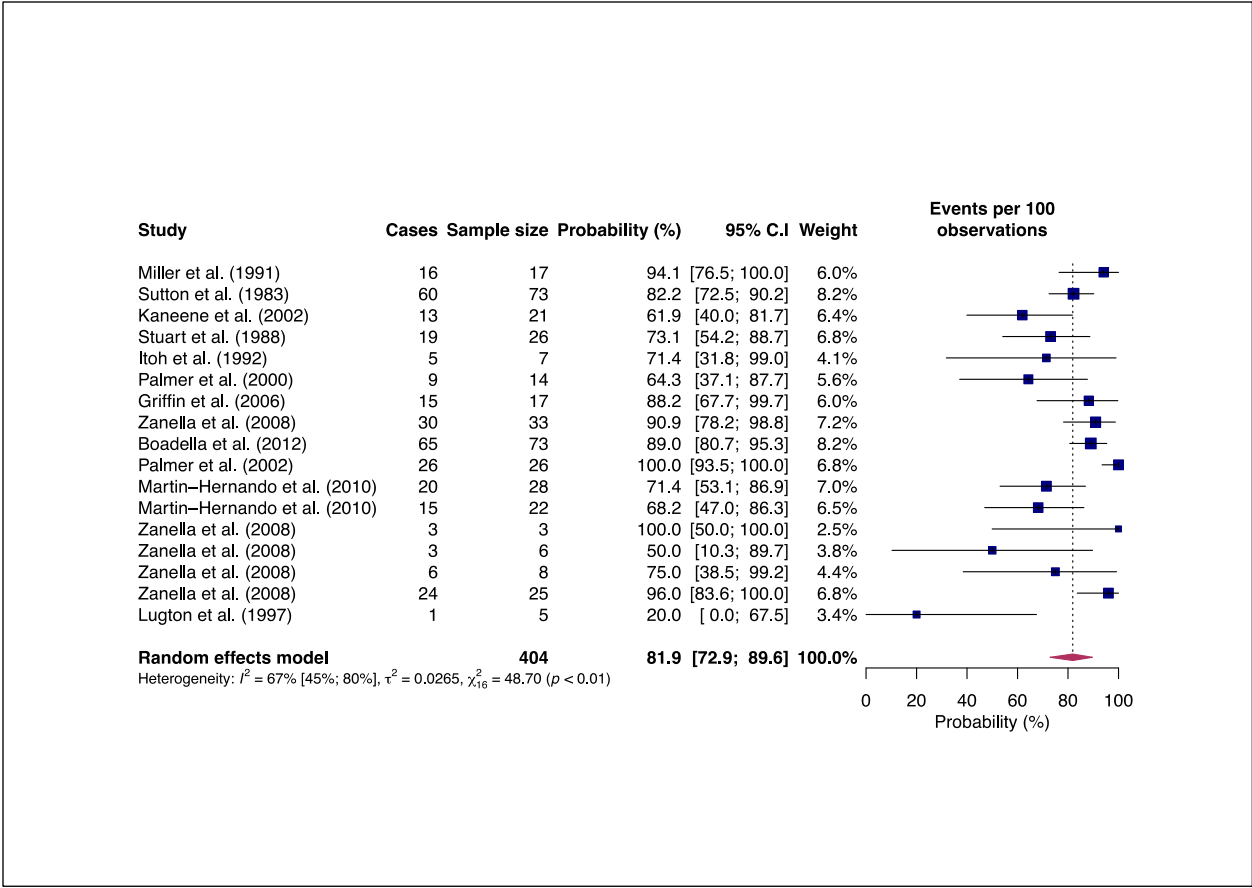


Figure 3: Probability of presence of macroscopic lesions in bTB infected cervids

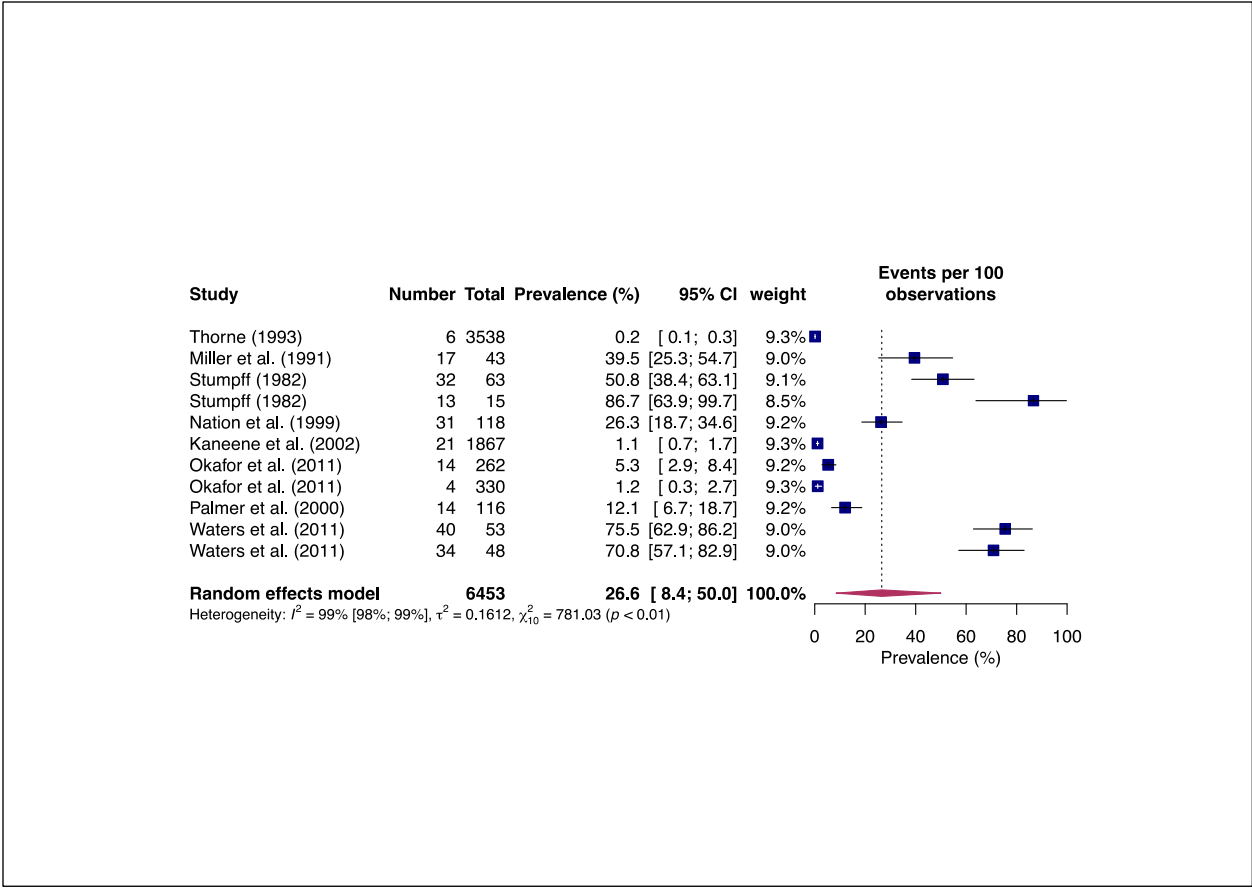


Figure 4: Prevalence of bovine tuberculosis estimated at the animal level in cervids in Canada and USA

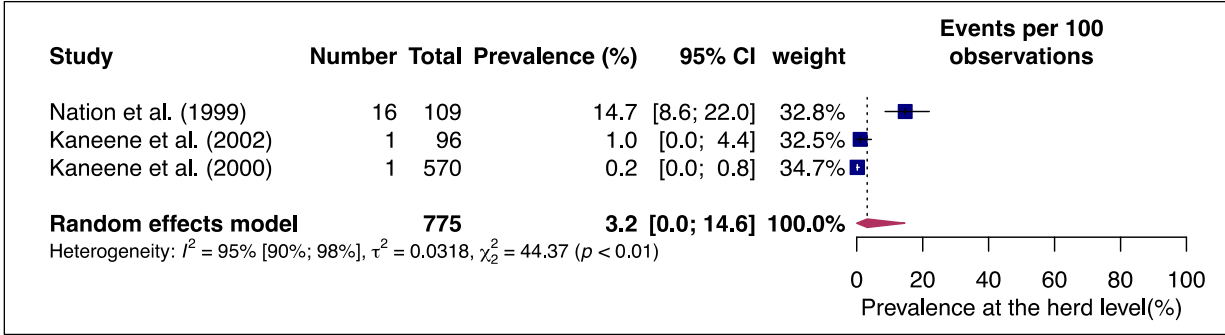


Figure 5: Prevalence of bovine tuberculosis at the herd level in cervids in Canada and USA

Table 1: Probability estimates of presence of macroscopic lesions based on necropsy in bTB infected cervids confirmed by culture and/or histopathology - summary of characteristics and quality assessment of studies

Reference	Study and cervid characteristics							Probability		Quality assessment						
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	Age	bTB stage	Study design	Ratio	%	Risk of bias				Applicability		
										S	I	R	F*	S	I	R
Sutton et al. (1983)	NZ	1983	F	RD	NS	CL, SCL	OI	60/73	82	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Itoh et al. (1992)	Japan	1984-85	F	SD	NS	NS	OI	5/7	71	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Stuart et al. (1988)	England	1985	F	RD,FD	NS	NS	OI	19/26	73	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Miller et al. (1991)	USA	1991	F	E	Y,A	NS	OI	16/17	94	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Lugton et al. (1997)	NZ	1994	F	RD	A	CL	EXP	1/5	20	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Kaneene et al. (2002)	USA	1995-00	F	FD,SD,WD,E	Y,A	NS	OB	13/21	62	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Palmer et al. (2000)	USA	1997	F	WTD	Y,A	SC	OB	9/14	64	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Zanella et al. (2008)	France	2001-02	W	RD	Y	NS	OB	3/3	100	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Zanella et al. (2008)	France	2001-02	W	RD	A	NS	OB	3/6	50	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Palmer et al. (2002)	USA	2001	F	WTD	Y	NS	EXP	26/26	100	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Griffin et al. (2006)	NZ	2005	F	WTD	Y	NS	EXP	15/17	88	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Zanella et al. (2008)	France	2005-06	W	RD	Y, A	NS	OB	30/33	91	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Zanella et al. (2008)	France	2005-06	W	RD	Y	NS	OB	6/8	75	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Zanella et al. (2008)	France	2005-06	W	RD	A	NS	OB	24/25	96	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Martin-Hernando et al. (2010)	Spain	2006-07	W	RD	Y,A	NS	OB	20/28	71	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Martin-Hernando et al. (2010)	Spain	2006-07	W	FD	Y,A	NS	OB	15/22	68	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Boadella et al. (2012)	Spain	2006-11	F, W	D	NS	NS	OB	65/73	89	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
EFSA (2008)	NS	2007	F, W	NS	NS	NS	EO	NS	54	Not applicable						

N.Z: New Zealand, F: farmed cervid, W: wild cervid, E: elk, RD: red deer, FD: fallow deer, SD: sika deer, WD: white-tailed deer, D: unspecified species of deer, Y: young, A: adult, CL: clinical, SCL: subclinical, OI: outbreak investigation and/or disease control studies, OB: observational studies, EO: expert opinion, EXP:

experimental studies, S: subject selection, I: index test, R: reference test; F*: Flow and timing, ☺ : low concern, ☹ : unclear concern, ☹ : high concern. NS: not specified.

¹ Country of data collection, ² Year of data collection.

Table 2. Pooled probabilities of presence of macroscopic lesions in bTB infected cervids for all studies and stratified by region of sample collection, study population, cervid species, age category and study design.

Covariates	Number of studies	Sample size	Probability % (95% CI)	<i>I</i> ² % (95% CI)
Overall	17	404	81.9 (72.9 - 89.6)	67 (45 - 80)
Region				
Canada & USA	4	78	85.3 (66.5 - 97.8)	85 (64 - 94)
Europe	9	224	82.5 (69.0 - 93.3)	56 (8 - 79)
Asia and Oceania	4	102	74.4 (50.9 - 92.9)	66 (0 - 88)
Type of living				
Farmed cervids	9	206	79.7 (66.0 - 90.9)	75 (51 - 87)
Wild cervids	7	125	82.3 (65.7 - 94.9)	58 (3 - 82)
Cervid species				
Deer	15	366	82.2 (72.5 - 90.4)	67 (43 - 81)
Age category				
Adult	5	74	75.9 (56.1 - 91.8)	81 (56 - 92)
Young	3	37	97.9 (77.4 - 100.0)	63 (0 - 89)
Study design				
Experimental	3	48	87.3 (63.5 - 100.0)	88 (68 - 96)
Observational	11	306	80.3 (68.3 - 90.3)	58 (19 - 79)
Outbreak investigation and/or disease control	3	50	81.7 (57.4 - 98.0)	43 (0 - 83)

*I*²: Test for heterogeneity

Table 3: Probability estimates of detection macroscopic lesions by post-mortem inspection in bTB infected cervids confirmed by culture and/or histopathology - summary of characteristics and quality assessment of studies

Reference	Study and cervid characteristics								Probability		Quality assessment						
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	Age	bTB stage	Study design	Detection method	Ratio	%	Risk of bias				Applicability		
											S	I	R	F*	S	I	R
Rohonczy et al. (1996)	Canada	1989-92	F	RD,E	NS	NS	OI	PM, EPM	68/73	93	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Whiting and Tessaro (1994)	Canada	1991	F	E	Y,A	NS	OI	PM	27/30	90	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

F: farmed cervid, E: elk, RD: red deer, Y: young, A: adult, OI: outbreak investigation and/or disease control studies, PM: post-mortem inspection, EPM: enhanced post-mortem inspection, S: subject selection, I: index test, R: reference test; F*: Flow and timing, ☺ : low concern, ☹ : unclear concern, NS: not specified.

¹ Country of data collection, ² Year of data collection

Table 4: Performance of PCR in the diagnosis of bTB in cervids by using culture as gold standard - summary of characteristics and point estimates of studies

Reference	Study and cervid characteristics							Performance				Quality assessment						
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	Study design	Primer	Tissues	Sensitivity		Specificity		Risk of bias				Applicability		
								Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R
Wards et al. (1995)	NZ	1993	F	D	OB	IS1081	LN, LU	20/23	86.9	7/7	100.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Miller et al. (1997)	USA	1996	NS	E	OB	IS6110	LN	3/4	75.0	ND	ND	☹	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Bean et al. (2007)	NZ	2003-04	F	D	OB	IS6110	LN	70/85	82.0	77/77	100.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Harrington et al. (2007)	Canada	2003-04	F	E, D	EXP	IFN-γ*	Various	n*/10	78.6	n*/5	97.5	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
EFSA (2008)	NS	2007	F,W	NS	EO	IS*	NS	NS	81.5	NS	91.7	Not applicable						

N.Z: New Zealand, F: farmed cervid, W: wild cervid, D: deer, E: elk, NS: not specified, ND: not done, EXP: experimental study, OB:observational study, EO: Expert opinion. IFN-γ*: IFN-γ mRNA, IS*: (IS6110, IS1081, 16S-23S rRNA, or genes coding for M. tuberculosis-complex specific proteins), LN: lymph node, LU: lung. n*: overall sensitivity/specificity was estimated after different days of post inoculation of n cervids, S: subject selection, I: index test, R: reference test, F*: Flow and timing, ☺ : low concern, ☹ : unclear concern, ☹ : high concern

¹ Country of data collection, ² Year of data collection

Table 5: Performance of histopathology compared to culture in the diagnosis of bTB in cervids - summary of characteristics and point estimates evaluated the

Reference	Study and cervid characteristics							Performance estimates				Quality assessment						
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	Age	Study design	Tissue	Sensitivity		Specificity		Risk of bias				Applicability		
								Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R
Rohonczy et al. (1996)	Canada	1989-92	F	E, D	NS	OI	Various	64/73	88.0	317/356	89.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Fitzgerald et al. (2000)	USA	1995-98	W	WD	<2 yr	OB	HE, LU	48/49	98.0	36/44	81.8	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Fitzgerald et al. (2000)	USA	1995-98	W	WD	2-5 yrs	OB	HE, LU	139/141	98.6	11/15	73.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Fitzgerald et al. (2000)	USA	1995-98	W	WD	>5 yrs	OB	HE, LU	25/26	96.2	8/9	88.9	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Martin-Hernando et al. (2010)	Spain	2006-07	W	RD	Y, A	CS	Various	20/28	71.4	59/67	88.1	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Martin-Hernando et al. (2010)	Spain	2006-07	W	FD	Y, A	CS	Various	14/22	63.6	66/78	84.6	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
EFSA (2008)	NS	2007	F, W	NS	NS	EO	NS	NS	68.1	NS	75.0	Not applicable						

F: farmed, W: wild, E: elk, WD: white-tailed deer, D: deer of unspecified species, Y: young, A: adult, OB: observational, CS: cross-sectional, EO: expert opinion, HE: head, LU: lung,, NS: not specified, ND: not done, NA: not applicable, S: subject selection, I: index test, R: reference test, F*: Flow and timing, ☺ : low concern, ☹: unclear, ☹: high concern

¹ Country of data collection, ² Year of data collection

Table 6: Performance of serological and blood tests evaluated by using culture and/or histopathology and/or PCR as reference test

Reference	Study and cervid characteristics								Performance estimates				Quality assessment							
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	bTB Stage	Study design	Positivity (threshold)	Samp- le	Sensitivity		Specificity		Risk of bias				Applicability			
									Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R	
ELISA test																				
<i>Peptide: BPPD</i>																				
Sutton et al. (1983)	NZ	1983	F	RD	CL, SC	OB	OD 405nm	SE	49/73	67.1	67/82	81.7	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Boadella et al. (2012)	Spain	2006-11	F,W	D	NS	OB	E% > 100	SE	37/73	50.7	48/50	96.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Risalde et al. (2017)	Spain	2016	F	RD	NS	EXP	E%* > 100	SE	13-15/15	85-100	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : MPB70</i>																				
Griffin et al. (1990) ³	NZ	1989	F	RD	NS	OB	NS	SE	77/89	87.0	132/144	92.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : PPD, MPB70</i>																				
Griffin et al. (1994)	NZ	1994	F	RD	CL, SC	OB	(Eb-Ea, Em)*	SE	35/47	74.5 ⁴	217/217	100.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Griffin et al. (1994)	NZ	1994	F	RD	CL, SC	OB	(Eb-Ea, Em)*	SE	81/95	85.3 ⁵	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : 5Ag*</i>																				
Gaborick et al. (1996)	USA	1994	F	D	NS	OB	Δ mean OD*	SE, PL	37/54	68.5	736/929	79.2	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : LAM</i>																				
O'Brien et al. (2009) ⁶	USA	2004-07	F,W	WD	NS	DC	ΔOD ≥ 0.25	SE	8/12	66.7	313/329	95.1	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
O'Brien et al. (2009) ⁷	USA	2004-07	F,W	WD	NS	DC	ΔOD ≥ 0.3	SE	7/12	58.3	320/329	97.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide: IgG</i>																				
Wadhwa et al. (2013)	NZ	2013	F	RD	NS	EXP	OD 450nm	SE	13/15	86.7	14/15	93.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : NA</i>																				
EFSA (2008)	NS	2007	F,W	D	NS	NS	NS	NS	NS	66.9	NS	84.3	Not applicable							
Rapid test (RT) = CervidTB STAT-PAK																				
<i>Peptide : nAg</i>																				

Reference	Study and cervid characteristics								Performance estimates				Quality assessment									
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	bTB Stage	Study design	Positivity (threshold)	Samp- le	Sensitivity		Specificity		Risk of bias			Applicability						
									Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R			
O'Brien et al. (2009)	USA	2004-07	F, W	WD	NS	DC	Visible band	WB	14/25	56.0	525/531	98.9	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺		
O'Brien et al. (2009)	USA	2004-07	F, W	WD	NS	DC	Visible band	SE	12/22	54.5	710/724	98.1	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Lyashchenko et al. (2008)	USA	2005-07	F, W	WD	NS	DC	Visible band	SE,WB	21/28	75.0	430/435	98.9	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Gowtage-Sequeira et al. (2009)	England	2006-08	W	RD, FD, RD	NS	DC	Visible band	SE	6/7	85.7	403/425	94.8	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Harrington et al. (2008)	Canada	2005-07	F	RD,E	NS	EXP	Visible band	SE	n*/10	72.5	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Jaroso et al. (2010)	Spain	2008	W	FD	NS	OB	Visible band	SE	17/21	80.1	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Nelson et al. (2012)	USA	2008-10	F, W	WD,ED E	NS	OB	MI*	SE	27/31	87.1	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Nelson et al. (2012)	USA	2008-10	F, W	E	NS	OB	MI*	SE	ND	ND	763/776	98.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Nelson et al. (2012)	USA	2008-10	F, W	WD	NS	OB	MI*	SE	ND	ND	626/647	96.7	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Nelson et al. (2012)	USA	2008-10	F, W	ED	NS	OB	MI*	SE	ND	ND	171/185	92.4	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Waters et al. (2011)	USA	2009	F	E	NS	OI	Visible band	SE	28/34	82.0	131/141	93.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Waters et al. (2011)	USA	2009	F	FD	NS	OI	Visible band	SE	29/32	91.0	97/107	91.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Buddle et al. (2010)	NZ	2005-09	F	RD	NS	OB	Visible band	SE	45/52	86.5	88/105	83.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Shury et al. (2014)	Canada	2011	W	E	NS	DC	Visible band	WB	NS	60.0	NS	90.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
EFSA (2008)	NS	2007	F,W	D	NS	NA	NS	SE,W B,PL	NS	47.5	NS	80.2	Not applicable									
Dual-path platform VetTB (DPP VetTB)																						
<i>Peptide: nAg</i>																						
Boadella et al. (2012) ⁸	Spain	2006-11	F, W	D	NS	OB	> 5.0 RLU	SE	52/73	71.2	138/157	87.9	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	
Boadella et al. (2012) ⁹	Spain	2006-11	F, W	D	NS	OB	> 15.0 RLU	SE	48/73	65.8	148/157	94.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

Reference	Study and cervid characteristics								Performance estimates				Quality assessment							
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	bTB Stage	Study design	Positivity (threshold)	Samp- le	Sensitivity		Specificity		Risk of bias				Applicability			
									Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R	
Boadella et al. (2012) ¹⁰	Spain	2006-11	F, W	D	NS	OB	> 20.0 RLU	SE	45/73	61.6	149/157	94.9	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Nelson et al. (2012)	USA	2008-10	F, W	E	NS	OB	Visible band*	SE	ND	ND	13/14	92.9	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Nelson et al. (2012)	USA	2008-10	F, W	WD	NS	OB	Visible band*	SE	ND	ND	13/24	54.2	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Nelson et al. (2012)	USA	2008-10	F, W	ED	NS	OB	Visible band*	SE	ND	ND	11/14	78.6	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Buddle et al. (2010)	NZ	2005-09	F	RD	NS	OB	≥ 3.0 RLU*	SE	44/52	84.6	96/105	91.4	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Waters et al. (2011)	USA	2009	F	E	NS	OI	Visible band	SE	27/34	79.0	138/141	98.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Waters et al. (2011)	USA	2009	F	FD	NS	OI	Visible band	SE	29/32	91.0	106/107	99.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Lyashchenko et al. (2013)	USA	2004-13	F, W	WD	NS	OB	Visible band	SE	41/43	65.1	883/903	97.8	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Multiantigen print immunoassay (MAPIA)																				
<i>Peptide : 8Ag</i>																				
O'Brien et al. (2009)	USA	2004-07	F, W	WD	NS	DC	Visible band	SE	15/22	68.2	706/727	97.1	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : MPB70</i>																				
Waters et al. (2005)	USA	2005	F	ED	NS	EXP	Visible band	SE	9/11	82.0	2/4	50.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : MPB83</i>																				
Waters et al. (2005)	USA	2005	F	ED	NS	EXP	Visible band	SE	11/11	100.0	2/4	50.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide: 8Ag+</i>																				
Harrington et al. (2008)	Canada	2005-07	F	E, D	NS	EXP	Visible band	SE	n*/10	76.7	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : nAg</i>																				
Waters et al. (2011)	USA	2009	F	E	NS	OI	Visible band	SE	28/34	82.0	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Waters et al. (2011)	USA	2009	F	FD	NS	OI	Visible band	SE	31/32	97.0	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Lymphocyte transformation (LT)																				
<i>Peptide : ML</i>																				

Reference	Study and cervid characteristics								Performance estimates				Quality assessment							
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	bTB Stage	Study design	Positivity (threshold)	Samp- le	Sensitivity		Specificity		Risk of bias				Applicability			
									Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R	
Griffin et al. (1990) ³	NZ	1989	F	RD	NS	OB	NS	SE	33/35	94.0	49/54	91.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Griffin et al. (1990) ³	NZ	1989	F	RD	NS	OB	NS	SE	148/157	94.0	207/265	78.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : MNBC</i>																				
Griffin et al. (1994) ⁴	NZ	1994	F	RD	CL, SC	OB	b/a* > 1.1	SE	39/43	90.7	196/200	98.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Griffin et al. (1994) ⁵	NZ	1994	F	RD	CL, SC	OB	b/a* > 1.1	SE	67/78	85.9	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Lymphocyte stimulation (LST)																				
<i>Peptide : PPD-BB</i>																				
Hutchings and Wilson (1995)	Canada	1991-92	F	E	NS	OB	SI1.75*	BML	46/66	70.0	289/390	74.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Hutchings and Wilson (1995)	Canada	1991-92	F	E	NS	OB	cpm*	BML	41/66	62.0	307/388	79.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Shury et al. (2014)	Canada	2011	W	E	NS	DC	Δcpm≥5000*	WB	NS	60.0	NS	73.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Fluorescence polarization assay (FPA)																				
<i>Peptide : MPB70</i>																				
Harrington et al. (2008)	Canada	2005-07	F	RD, E	NS	EXP	ΔmP* ≥ 10	SE	n*/10	33.3	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Surujballi et al. (2009)	Canada	2008	F	RD, E	NS	OI	Δ mP > 15	SE	13/16	81.2	7/7	100.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Shury et al. (2014)	Canada	2011	W	E	NS	DC	mP ≥ 15	WB	NS	20.0	NS	99.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☹
Immunoblot																				
<i>Peptide : WC sonicate</i>																				
O'Brien et al. (2009)	USA	2004-07	F, W	WD	NS	DC	Rx*	WB	6/13	46.2	308/333	92.5	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
<i>Peptide : MPB83</i>																				
O'Brien et al. (2009)	USA	2004-07	F, W	WD	NS	DC	Rx*	SE	11/20	55.0	666/671	99.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

Reference	Study and cervid characteristics								Performance estimates				Quality assessment								
	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	bTB Stage	Study design	Positivity (threshold)	Samp- le	Sensitivity		Specificity		Risk of bias				Applicability				
									Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R		
Gel diffusion																					
<i>Peptide : BPPD</i>																					
Sutton et al. (1983)	NZ	1983	F	RD	CL, SC	OB	PI*	SE	1/73	1.4	55/62	88.7	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Gamma-interferon (IFN-γ)																					
Harrington et al. (2007)	Canada	2003-04	F	FD,ED, MD,RD, WD,XD	NS	EXP	ΔOD>0.05U*	WCP	7/10	70.0	5/5	100.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
EFSA (2008)	NS	2007	F, W	D	NS	NS	NS	WB	NS	73.2	NS	91.3	Not applicable								
Lymphocyte proliferation assay																					
<i>Peptide : PPD</i>																					
Harrington et al. (2007)	Canada	2003-04	F	X,E	NS	EXP	cpm > 1.1*	WCP	n*/10	65.7	n*/5	92.5	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

F: farmed, W: Wild, E: Elk, FD: fallow deer, RD: red deer, ED:reindeer, MD: mule deer, RD: roe deer, WD: white-tailed deer, XD: hybrid species of deer, D: unspecified species of deer, S: subject selection, I: index test, R: reference test, F*: Flow and timing, E% : ratio of mean sample OD to the sum ODs of negative control, E%*: mean sample OD/2 X mean of negative control OD, RLU: relative light units from the reactivity of CFP10/ESAT-6 and/or MPB83, MI*: was performed as per the manufacturer’s instructions, Visible band*: studies in which the authors referenced as “as described previously”, 3.0 RLU*: cut-off value of 3 relative light units found in the article the authors referenced to, ΔmP*: mean mP value of the sample minus the mean mP value of the negative control, (Eb-Ea, Em)*: Eb-Ea ≥20 or Eb-Ea:10-20 and Em ≥20 (where Eb=[(OD (at 490nm) for test serum PPD-b – OD fornegative reference serum PPD-b)X100 for PPD-b and Ea =[(OD for test serum PPD-a – OD for negative reference serum PPD-a)X100 for PPD-a and Em =[(OD for MPB70 – OD for negative reference of MPB70)X100 for MPB70), Δ mean OD*: mean OD for columns to which antigen had not been added was subtracted from the mean of OD for the duplicate measurements for each antigen and for each test and control, ΔOD>0.05U*: ΔOD450nm of the PPD-bovis-stimulated sample > 0.05 U above that of control nonstimulated sample and the PPD-avian sample, b/a* : PPD-b/PPD-a, PL*: precipitin lines, cpm > 1.1*: cpm values for PPD-bovis/PPD-avian of > 1.1 were classified as positive, Rx*: Comparisons

of the reactivity of a panel of infected animals with a single antigen were conducted using a slot-blotting device, 5Ag*: (CF,PPD, MPB,ERD,RA), SE: serum, PL: plasma, WCP: whole-cell preparation, LAM: Lipoarabinomannan-enriched antigen, nAg: (MPB83 and ESAT-6/CFP10), 8Ag: (ESAT-6, CFP-10, MPB59, MPB64, MPB70, and MPB83, PstS1, CFP-10/ESAT-6 and AcrI/MPB83), 8Ag+: 8Ag and MBCF, n*: overall sensitivity was estimated after different days of post inoculation of 10 cervids, DC: disease control, ND: not done, NS: not specified, CL: clinical, SC: subclinical, WB:whole blood,WCS: whole cell sonicate, WCP: whole cell preparation, ML:mononuclear leucocytes, BML: blood mononuclear leucocytes, LST: lymphocyte stimulation test, N.Z: New Zealand, PBMCs: peripheral blood mononuclear cells, SI1.75*: optimal cut-off value of the stimulation index (SI) was 0.5, 1.5, 1.75 (SI:0-10), cpm*: optimal cut-off value of delta counts per minute (DELTA) was 0.5, 1.5, 1.75 (DELTA: 0-10,000), ¹ Country of data collection, ² Year of data collection, ³ reference test was indicated as "necropsy and detailed laboratory examination", ⁴ in a herd with < 2% of bTB prevalence; ⁵ in heavy infected deer herd (prevalence > 30%), ⁶ seropositivity threshold = Δ OD \geq 0.25, ⁷ seropositivity threshold = Δ OD \geq 0.3, ⁸ DPP₅₋₅ (the subscripts indicate a cut-off value), ⁹ DPP₁₅₋₅, ¹⁰ DPP₂₀₋₂₀, ☺ : low concern, ☹ : unclear, ☹ : high concern

Table 7: Performance of skin test evaluated by using culture as reference test

Study and cervid characteristics									Performance				Quality assessment						
Reference	Country ¹	Year ²	Type of living	Cervid species	Age	TB stage	Study design	Cut-off (mm)	Sensitivity		Specificity		Risk of bias				Applicability		
									Ratio	%	Ratio	%	S	I	R	F*	S	I	R
Comparative Cervical Tuberculin Test (CCT)																			
Kollias et al. (1982)	USA	1975-77	F	D3, E	Y, A	CL,SC	OB	3	66/79	83.5	8/10	80.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Corrin et al. (1993)	NZ	1984-06	F	RD	Y, A	NS	OB	≥ 2	10/116	91.4	1142/1157	98.7	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Stuart et al. (1988)	England	1985	F	RD,FD	NS	NS	OI	R*	16/20	80.0	19/31	61.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Griffin et al. (1990) ³	NZ	1989	F	RD	NS	NS	OB	NS	18/28	65.0	36/56	65.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Zomborszky et al. (1995)	Hungary	1995	F	RD	NS	NS	OB	2	31/39	79.5	32/70	45.7	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Palmer et al. (2002)	USA	1995-02	F	WT	Y	NS	EXP	>2	32/32	100.0	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Palmer et al. (2001)	USA	2000	F	WT	NS	NS	EXP	VR*	58/60	97.0	88/109	81.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Boadella et al. (2012)	Spain	2006-11	F, W	D*	NS	NS	OB	>2*	25/33	76.0	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
EFSA (2008)	NS	2007	F,W	D*	NS	NS	NS	NS	NS	73.0	NS	93.8	Not applicable						
Jaroso et al. (2010)	Spain	2008	W	FD	A	NS	OB	≥ 2*	17/21	80.1	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Single cervical test (SCT)																			
Frank et al. (1989)	NZ	1989	F	RD	NS	NS	OB	NS	139/166	83.7	365/446	81.8	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Gaborick et al. (1996)	USA	1994	F	D*, E,C	NS	NS	OB	NS	48/54	88.9	840/929	91.3	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Griffin et al. (1994) ⁴	NZ	1994	F	RD	NS	CL, SC	OB	VR*	84/102	82.4	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Lloyd-Webb et al. (1995)	Australia	1995	F	FD	Y	NS	OB	≥1	ND	ND	25/34	73.5	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Lloyd-Webb et al. (1995)	Australia	1995	F	FD	Y	NS	OB	≥2	ND	ND	34/34	100.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Buddle et al. (2010)	NZ	2005-09	F	RD	NS	NS	OB	≥ 2	18/24	75.0	ND	ND	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
EFSA (2008)	NS	2007	F	D*	NS	NS	NS	NS	NS	80.2	NS	91.2	Not applicable						
Palmer et al. (2011)	USA	2009	F	E	Y, A	NS	EXP	NS*	21/24	88.0	25/36	69.0	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

NZ: New Zealand, F: farmed, W: Wild, S: subject selection, I: index test, R: reference test, F^{*}: Flow and timing, NS: not specified, D3: (=Fallow deer, Sika deer, Columbian black-tailed deer), E: elk, RD: red deer, FD: fallow deer, WT: white-tailed deer, D^{*}: unspecified species of deer, FD: fallow deer, C: caribou, Y: young, A: adult, CL: clinical, SC: subclinical, OB: observational, OI: outbreak investigation, EXP: experimental, >2^{*}: skin fold increase >2 mm to bovine PPD and 1 mm larger than the skin fold to avian PPD, ≥ 2^{*}: skin fold increase ≥ 2 mm to bovine PPD and 1 mm larger or equal to the skin fold to avian PPD, VR^{*}: any visible or palpable reaction was considered as positive, R^{*}: was referred to Lesslie and Hebert (1975) where bovine reaction more than 4mm greater than avian reaction was considered positive, NS^{*}: greater change in skin thickness at the bovine PPD compared to the avian PPD injection site, ¹Country where data were collected from, ²Year of data collection, ³reference test was indicated as "necropsy and detailed laboratory examination", ⁴ in a herd of > 30% bTB prevalence, ☺ : low concern, ☹ : unclear, ☹☹ : high concern

Table 8: Meta-analysis of diagnostic test performance

Diagnostic test	Sensitivity				Specificity			
	Number of studies	Sample size	Pooled estimate % (95% CI)	I^2 (%)	Number of studies	Sample size	Pooled estimate % (95% CI)	I^2 (%)
Post-mortem diagnostic test								
Histopathology	6	339	92.0 (77.4 - 97.5)	86.0	6	569	87.3 (84.4 - 89.8)	0.0
Region								
Canada & USA	4	289	96.4 (89.6 - 98.8)	60.0				
Europe and England	2	50	68.0 (54.0 - 79.4)	0.0				
Study population								
Wild cervids	5	266	93.0 (74.7 - 98.3)	66.0				
Cervid species								
Deer	5	266	93.0 (74.7 - 98.3)	86.0				
Ante-mortem diagnostic test								
<i>Serological tests</i>								
CervidTB STAT-PAK	9	252	79.3 (70.0 - 86.2)	56.0	10	4076	96.2 (93.3 - 97.8)	90.0
DPP VetTB (visible band)	3	109	89.5 (79.0 - 95.1)	38.0	6	1203	94.3 (81.2 - 98.5)	90.0
MAPIA (visible band)	5	110	87.9 (72.4 - 95.2)	58.0	3	735	81.4 (34.3 - 97.3)	83.0

ND: not done, NA: not applicable

CI: confidence interval

I^2 : statistic for quantifying the heterogeneity among studies

Table 9: Prevalence of bovine tuberculosis in farmed cervids in Canada and USA and characteristics of studies.

Reference	Study and cervid characteristics						Prevalence (%)			
	Country ¹	Year ²	Cervid species	Age	Study design	Confirmatory test	Animal level		Herd level	
							Ratio	%	Ratio	%
Stumpff (1982) ³	USA	1981	E	NS	OI	C	32/63	50.8	ND	ND
Stumpff (1982) ⁴	USA	1981	E	NS	OI	C	13/15	86.7	ND	ND
Miller et al. (1991)	USA	1991	E	≥ 1 yr	OI	H	17/43	39.5	ND	ND
Thorne (1993)	USA	1993	D, E, C	NS	OI	C	6/3538	0.17	ND	
Nation et al. (1999)	Canada	1990-93	E	NS	OI	LD, C	31/118 ⁵	26.2 ^a	16/109 ⁶	14.7
Kaneene et al. (2000)	USA	1995-98	D	NS	OI	SCT, SS	ND	ND	1/570	0.17
Kaneene et al. (2002)	USA	1995-00	E, WD, D	Y, A	OB	C	21/1867	1.1 ^a	1/96	1.0
Okafor et al. (2011) ⁷	USA	1995-10	WD	NS	OB	C	14/262	5.3	ND	ND
Okafor et al. (2011) ⁸	USA	1995-10	WD	NS	OB	C	4/330	1.2	ND	ND
Palmer et al. (2000)	USA	1997	WD	Y, A	OB	C	14/116	12.1	ND	ND
Waters et al. (2011)	USA	2009	E	NS	OI	C	40/53	75.0	ND	ND
Waters et al. (2011)	USA	2009	FD	NS	OI	C	34/48	70.8	ND	ND

C: caribou E: elk , FD: fallow deer, WD: white-tailed deer, D: unspecified species of deer, NS: not specified, , Y: young, A: adult, OI: outbreak investigation and/or disease control studies, OB: observational studies, C: culture, H: histopathology ,LD: lesions detection, SCT: single cervical test, SS: slaughter surveillance, ^a Prevalence within cervids from different herds,¹Country where data were collected from, ² year of data collection, ³ Herd O , ⁴ herd J, ⁵ based on detection by lesions, ⁶ based on detection by culture, ⁷: herd 1, ⁸ herd 2. ND: not done

Table 10: Pooled prevalence of bovine tuberculosis at the animal level in farmed cervids in Canada and USA stratified by study design

Covariates	Number of studies	Sample size	Probability % (95% CI)	I^2 % (95% CI)
Overall	11	6453	26.6 (8.4 - 50.0)	99 (98 - 99)
Study design				
Outbreak investigation and/or disease control	7	3878	45.5 (22.7 - 69.3)	99 (98 - 99)
Observational	4	2575	3.9 (0.0 - 24.0)	93 (84 - 97)

Supplementary material

Estimating the parameters influencing the probability of detecting bovine tuberculosis in farmed cervids in surveillance activities: a protocol for a systematic review and meta-analysis

Authors:

Nestor Baraheberwa^{1,2}, Farouk El Allaki^{1,3}, Harold Kloeze⁴ and Julie Arsenault^{1,2}

¹ Research Group on Epidemiology of Zoonoses and Public Health (GREZOSP), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 2M2, Canada

² Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 2M2, Canada

³ Canadian Food Inspection Agency, Animal Health Science Division, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 7C6, Canada

⁴ Public Health Agency of Canada, National Microbiology Laboratory, Canadian Network for Public Health Intelligence, Winnipeg, Manitoba, R3E 3R2

Evidence published up to November 18th, 2017 which is the date the search of articles and documents was conducted in bibliographic databases.

Protocol version 1 initiated on July 9th, 2017.

Context

An essential element of Canada's national bovine tuberculosis eradication program in farmed cervids is surveillance for the disease (Harrington et al., 2014). In order to evaluate the sensitivity of surveillance systems and the probability of freedom from a disease, scenario tree models have been extensively used (Martin et al., 2007; Hood et al., 2009). As described by Martin et al. (2007), the scenario tree model describes the structure of the sequential events within a

surveillance system component, representing all potential pathways leading to the outcome, i.e. whereas the infection is detected or not in the surveillance unit (animal or farm). The validity and accuracy of model's outputs are highly dependent on the validity of input parameter estimates included in the model. This systematic review was undertaken as a first step in the development of the conceptual scenario tree model for evaluation of the bTB surveillance sensitivity in Canadian farm cervids. The main objective of this study was to provide estimates for the parameters likely impacting the probability of detecting bovine tuberculosis in Canada's farmed cervid population, either in live animals or at slaughter. The population of interest in our study was defined as farmed cervids located in Canada. However, considering that the number of relevant scientific publications was expected to be limited, the systematic review was extended as to include wild cervids and/or farmed cervids outside Canada for specific parameters of interest (such as performance of post-mortem inspection and diagnostic tests) with expected larger external validity.

Study questions

The main study question is the following: "What are the estimates of key parameters that impact the probability of detecting bTB in culled or live farmed cervid population in Canada?"

The study sub-questions are:

- What is the prevalence of *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) infection in farmed cervids kept in Canada or in the United States of America (USA)?
- What are the individual and herd-level risk factors for *M. bovis* infection in farmed cervids?
- What is the sensitivity of the post-mortem inspection procedures for the detection of bTB infection in farmed cervids, including the probability of presence of macroscopic lesions, the probability of detecting bTB-like lesions during inspection, and finally the probability of submitting samples to the laboratory?
- What are the sensitivity and specificity estimates for bacterial culture, PCR (Polymerase Chain Reaction) and histopathology for the detection of bTB infection in cervids?

- What are the sensitivity and specificity of serological and skin tests for detecting *M. bovis* infection in live cervids?

Definitions

Bovine tuberculosis: a zoonotic disease caused by *M. bovis* which is a bacteria that can infect a broad range of mammalian species including cervids (O'Reilly and Daborn, 1995).

Farmed cervid: any species of deer or elk that are farmed or kept captive in Canada. These include, but are not limited to, breeding farms, meat farms, hunting farms, experimental farms and zoo.

Full text: Complete document published on the research. A short text from a conference proceeding is considered a full text if it represents the only document published for the conference.

Primary research: Original research reporting results from field samples, surveillance or secondary-based data, or data collected from the investigators. Studies based on expert elicitation (i.e. scientific opinions based on a panel of experts, conducted in a structured way) and retrospective studies that use original data collected and analyzed historically are also considered as primary research. For the purpose of this review, we do not consider systematic reviews, meta-analyses or modelling studies as primary research, unless they provide original data collected from the field.

Experimental (challenge) study: A laboratory or field-based study in which the animals are inoculated experimentally with *M. bovis*.

Methods

Review team

Table 1: Members of the review teams, affiliation and responsibilities

Member	Affiliation	Research project role
Nestor Baraheberwa	Université de Montréal	MSc student & review synthesis
Dr Farouk El Allaki	Canadian Food Inspection Agency	Synthesis expertise
Dr Harold Kloeze	Public Health Agency of Canada	Synthesis expertise
Dr Julie Arsenault	Université de Montréal	Synthesis expertise
Dr Jean-Charles Côté	Université de Montréal	Synthesis expertise

Search strategy

The following keywords adapted to the specific requirements of each database (Table 5, appendix 1) will be used:

(cervid* OR deer OR elk OR white-tailed deer OR red deer OR fallow deer OR reindeer OR roe deer OR sika deer OR mule deer OR muntjac deer OR barasingha deer OR woodland deer OR caribou)

AND

(bovine tuberculosis OR Mycobacterium bovis OR M bovis OR bTB OR tuberculosis OR tuberculous lesion*)

Databases

An initial search will be carried out in the following electronic databases: Ovid Medline (1946-2017), CAB Abstracts (1910-2017), Scopus (1960-2017), Biological Abstracts (ISI) (1969-2017), Web of Science Core Collection (1945-2017), Current Contents Connect (1998-2017) (via Web of Science) and ProQuest (dissertations & theses global, all years).

Search verification

The capacity of identifying all relevant primary research from the electronic databases will be evaluated by hand-searching reference lists from two internal government reports: CFIA (2016) and CFIA (2013). Three additional documents will also be selected among the list of references, targeting recent comprehensive review paper and/or most recent research paper directly linked to our topics of interest, and be screened for relevant missing references.

Complementary search

Government websites of the following countries and organizations will be screened for relevant documents (see section “Topics of interest below”): Canada (CFIA), USA (United States Department of Agriculture), Europe (European Food Safety Authority), New Zealand (Ministry for Primary Industries), Australia (Department of Agriculture and Water resources), England (Animal and Plant Health Agency) and World Organization for Animal Health (OIE). These documents will be cross-referenced to the results from the database search as to include any document that was not captured in the electronic databases mentioned above.

Topics of interest

The following topics of interest are included:

- a) Prevalence of bTB infection: For prevalence, only studies conducted in farmed cervids in Canada or USA are of interest. Only results from studies designed with the primary or secondary objective of estimating prevalence are considered. Within-herd prevalence as well as prevalence of infected herds are of interest. In live cervids, serological or skin tests are generally used to estimate the apparent prevalence of bTB infection. Apparent prevalence based on these tests and/or prevalence adjusted for test performance characteristics are of interest.
- b) Risk factors and sources of bTB infection: Only studies conducted in farmed cervids and investigating risk factors for bTB infection as the outcome are of interest (bTB infection highlighted by serological or skin test in live cervids or by culture, PCR or histopathology in slaughtered cervids). All individual-level risk factors (e.g. age, sex, species) are of interest, as well as herd-level risk factors associated with farm management, farm

characteristics or features of farm localization (e.g. proximity of wild population of cervids). Studies comparing the risk of infection between specific geographical areas are of interest only if these areas are located in Canada. Risk factors on the impact of diagnostic protocols used to control bTB in positive herds on the subsequent risk of infection of the herds or qualitative risk factors that were not quantified are not a topic of interest. Studies reporting the likely source of bTB infection introduction in farmed cervids based on *M. bovis* genotyping data are of interest.

c) Probability of presence, detection and submission of bTB lesions: This includes the probability of presence of macroscopic lesions in infected cervids, probability of detection of lesions suggestive of bTB in infected cervids during meat inspection procedures, and the probability of submission of suggestive bTB lesions by inspectors at the abattoir. Only studies using bacterial culture and/or PCR and/or histopathology as a “gold standard” to determine bTB infection are of interest. The risk factors (e.g. age of cervid, stage of tuberculosis) influencing these probabilities are also of interest. Studies limited to the evaluation of positive or negative predictive values are not of interest and therefore excluded from this study.

d) Sensitivity and specificity of bTB diagnostic tests: Studies evaluating the performance of culture, PCR, histopathology, serological and skin tests at the individual level by using bacterial culture and/or PCR and/or histopathology as a “gold standard” are of interest. Studies evaluating performances of diagnostic tests by using bayesian methods without gold standards are of interest as well. These diagnostic tests can be commercially available or not. The risk factors (e.g. age of cervid, stage of bTB, sex) influencing the sensibility or specificity of diagnostic tests are also of interest. Studies limited to the evaluation of positive or negative predictive value are not of interest and are therefore excluded with the exception of those whose data allow to calculation of sensitivity/specificity of diagnostic tests which are of interest even if not directly estimated.

Inclusion and exclusion criteria

1. Animal species: Any cervid species composed of, but not limited to barasingha deer, caribou, elk, fallow deer, muntjac deer, mule deer, red deer, reindeer, roe deer, sika deer, white-tailed deer and woodland deer will be included.
2. Type of animals: Wild and farmed cervids are included, except for the prevalence and risk factors which are limited to farmed cervid population.
3. Disease /agent: Bovine tuberculosis (only caused by *M. bovis*)
4. Language: English, French.
5. Type of study: Only results from primary research. The letters to editor presenting original data are considered as primary research.
6. Type of document: Scientific journal articles, edited books, government reports, scientific conference proceedings, PhD/MSc theses and dissertations. Documents with full text and/or abstract available are of interest.
7. Country: All, except for prevalence of bovine tuberculosis in captive/farmed cervids which will be limited to Canada and USA.
8. Study design: Any observational study (including cohort, cross-sectional, case-control, outbreak investigation, etc.) and experimental (challenge) study. Experimental studies in which the experimental infections were performed intravenously are excluded since it is different from the natural infection pattern. Case report studies and mathematical modeling studies are excluded.
9. Research synthesis studies (e.g. systematic reviews, meta-analysis, scoping review) are excluded, except for structured expert opinion studies.

Table 2: Inclusion criteria for the type of cervid and country of origin are summarized in the following table for the different topics of interest.

Topic of interest	Study population	Country of origin
Prevalence of bTB infection	Farmed	Canada, United States
Risk factors for bTB infection		
Geographical area as risk factors	Farmed	Canada
All others	Farmed	All
Presence, detection and submission of bTB lesions	All	All
Sensitivity and specificity of bTB diagnostic tests	All	All

Relevance screening and data extraction

As a first step, references will be first screened based on title and abstract. Next, the full text of all relevant references will be obtained. A second step of screening will be performed on the full text and, references will be compared to detect potential duplicates. If the same study was published in different sources such as scientific journal article, thesis or conference proceedings, the information from only one document will be kept for the next step, with priority given to peer-reviewed scientific articles, followed by thesis and conference proceedings. The third and last step is data extraction and will be performed on the full text.

Before undertaking each step of screening, reviewers will pre-test the forms using 30 randomly selected documents (for the first and second step) or 10 randomly selected documents (for the third step). Since the type of documents of the references will be known at the steps 2 and 3, the stratified randomization by type of documents (scientific journal articles, government reports, books, conference proceedings, theses/dissertations) will be carried out first, and then the documents to be used for pre-testing the steps 2 and 3 will be selected. This process of pre-testing forms will aim to ensure reproducibility and consistency of the method and to evaluate reviewer's agreement. If needed, the forms will be modified to improve the structure of the

forms or clarity of the questions. Each step will be completed by two reviewers working independently. All conflicts will be resolved by consensus or arbitration by a third reviewer. For the two screening steps of the review process described above, a form was created in DistillerSR (Evidence Partners, Ottawa, Canada) (Tables 1-2, appendix 1). For the extraction, a form was created in Excel (Table 3, appendix 1).

For studies using the same test regimen and investigating a topic of interest on cervids sub-population based on species, gender, herd, age, region, minimum, maximum, mean, median and other relevant characteristics of the topic of interest within the same reference, the results should be extracted separately by creating a new instance in the extraction form. Studies that investigated and reported different topics of interest within the same reference should be extracted separately too.

Risk of bias assessment

At the time of data extraction, a risk of bias assessment will be carried out. Potential biases will be evaluated on three domains: 1) subject selection, 2) index test, 3) reference test and 4) flow and timing using the Quadas-2 tool proposed by Whiting et al. (2011). The forms for quality assessment will be developed in Excel (Table 4). Each included study will be independently rated for quality by 2 reviewers. In case of discrepancies, reviewers will discuss to reach a consensus.

Data management

All the references found during the search will be exported to EndNote and de-duplicated. These references will be exported to DistillerSR (Evidence Partners, Ottawa, Canada) where the steps of relevance screening will be conducted. Risk of bias assessment and data extraction will be conducted in Excel and the final extracted data will be imported to R software for statistical analysis (<https://www.r-project.org/>).

Appendix 1: Tables of screening and data extraction tools

Table 1: Level 1 screening tool

The two questions listed in Table 1 will be answered using only the abstract. If the abstract is not available, the reviewer will answer the questions, in a sensitive manner, using the title. The reviewers will exclude references which are clearly irrelevant. If there is any possibility that they might be relevant, the option “Unable to determine” will be selected which allow the citation to get examined under level 2 of screening (Table 2).

Question	Option
1. Is the abstract of the reference available?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2. Does the work reported in this reference investigate some aspect of the research questions? See the list of topics of interest.	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unable to determine <input type="checkbox"/> No → <i>exclude</i>

Table 2: Level 2 screening tool

The answers to the questions below will be based on reading full text.

Question	Option
1. Is the text of the reference available?	<input type="checkbox"/> Yes, only the abstract <input type="checkbox"/> Yes, the full text <input type="checkbox"/> No → <i>exclude and go to next citation.</i>
2. Is the text in English or French?	<input type="checkbox"/> Yes, only the abstract <input type="checkbox"/> Yes, the full text <input type="checkbox"/> No → <i>exclude and go to next citation.</i>
3. What kind of document is it?	<input type="checkbox"/> Scientific journal article

	<input type="checkbox"/> Edited book or book chapter <input type="checkbox"/> Scientific conference proceeding <input type="checkbox"/> Thesis or dissertation <input type="checkbox"/> Government report or document <input type="checkbox"/> Other → <i>exclude and go to next citation.</i>
4. Is the study a primary research?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No → <i>exclude and go to next citation.</i>
5. Does the work reported in this citation investigate some aspect of the research question? See the list of topics of interest in this study.	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No → <i>exclude and go to next citation.</i>

Table 3: Level 3: Data extraction based on reading the full text.

If multiple outcomes of interest were investigated in different cervid populations, please create a new instance for each outcome/population combination.

Question	Option
General questions	
1. Is the study a primary research that investigated some of the topics of interest on the population of interest?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No → <i>exclude and go to next reference</i>
2. Does the text provide enough needed information to extract data?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No → <i>exclude and go to next reference</i>
3. What was the country in which the samples were collected from?	<input type="checkbox"/> Canada <input type="checkbox"/> USA <input type="checkbox"/> Elsewhere (specify the country): _____
4. For studies conducted in Canada or in United States, what was/were the province(s)/state(s) of study?	_____

<p>5. In which year (or interval of years) was the study conducted?</p>	<p>_____</p>
<p>6. What was the study design?</p>	<p><input type="checkbox"/> Cross-sectional</p> <p><input type="checkbox"/> Case-control</p> <p><input type="checkbox"/> Cohort</p> <p><input type="checkbox"/> Outbreak investigation</p> <p><input type="checkbox"/> Disease control</p> <p><input type="checkbox"/> Case report → <i>exclude and go to next reference</i></p> <p><input type="checkbox"/> Other observational</p> <p><input type="checkbox"/> Experimental (challenge) study</p>
<p>7. What was the population type of interest? (check all that applies)</p>	<p><input type="checkbox"/> Farmed cervids</p> <p><input type="checkbox"/> Captive cervids on hunting farms</p> <p><input type="checkbox"/> Captive cervids in zoos or other exhibitions</p> <p><input type="checkbox"/> Captive cervids in University or government or research center</p> <p><input type="checkbox"/> Wild cervids</p>
<p>8. What was the cervid species investigated*?</p> <p>If results are reported for multiple species combined, please check all included species.</p> <p>*investigated refers to tested animals</p>	<p><input type="checkbox"/> White-tailed deer</p> <p><input type="checkbox"/> Red deer</p> <p><input type="checkbox"/> Fallow deer</p> <p><input type="checkbox"/> Reindeer</p> <p><input type="checkbox"/> Roe deer</p> <p><input type="checkbox"/> Sika deer</p> <p><input type="checkbox"/> Mule deer</p> <p><input type="checkbox"/> Muntjac deer</p> <p><input type="checkbox"/> Barasingha deer</p> <p><input type="checkbox"/> Woodland deer</p> <p><input type="checkbox"/> Deer, unspecified species</p> <p><input type="checkbox"/> Elk, wapiti</p> <p><input type="checkbox"/> Caribou</p>

	<input type="checkbox"/> Other cervid species, specify
9. What was the sampling strategy for herds?	<input type="checkbox"/> Simple random sampling <input type="checkbox"/> Consecutive sampling <input type="checkbox"/> Multi-stage or cluster sampling <input type="checkbox"/> Non-probabilistic sampling (convenience, purposive) <input type="checkbox"/> Unspecified <input type="checkbox"/> Other, specify: _____
10. What was the sampling strategy for animals within herds?	<input type="checkbox"/> Simple random sampling <input type="checkbox"/> Consecutive sampling <input type="checkbox"/> Multi-stage or cluster sampling <input type="checkbox"/> Non-probabilistic sampling (convenience, purposive) <input type="checkbox"/> Unspecified <input type="checkbox"/> Other, specify: _____
11. What was the sample size used in the study?	Number of cervids: _____ Number of herds: _____
Age of cervids	
12. What was the age category of cervids investigated? If results aggregated over all ages are reported, please check all that applies.	<input type="checkbox"/> Adult/Mature <input type="checkbox"/> Yearlings <input type="checkbox"/> Calves <input type="checkbox"/> Mixed groups <input type="checkbox"/> Unspecified
13. What was the age distribution of cervids investigated?	Min: _____ Mean: _____ Max: _____ <input type="checkbox"/> Unspecified
Gender	
14. What was the number of cervids investigated per gender?	<input type="checkbox"/> Female (n): _____ <input type="checkbox"/> Male (n): _____ <input type="checkbox"/> Unspecified

Stage of bTB and underlying diseases	
15. What was the stage of tuberculosis infection (in infected cervids)?	<input type="checkbox"/> Found dead, no clinical signs reported <input type="checkbox"/> Found dead, clinical signs compatible with bTb <input type="checkbox"/> Found dead, no information on clinical signs <input type="checkbox"/> Clinical disease in live animals <input type="checkbox"/> Subclinical disease only <input type="checkbox"/> Unspecified
16. Which underlying diseases (other than bTB) were reported or investigated in the study subjects?	<input type="checkbox"/> Disease detected: _____ <input type="checkbox"/> Disease investigated, but not detected: _____ <input type="checkbox"/> Not investigated
Topic of interest	
17. What is the topic of interest related to the study? (create new instances for different topics within the same reference)	<input type="checkbox"/> Prevalence of bTB infection <input type="checkbox"/> Risk factors for bTB infection <input type="checkbox"/> Probability of presence, detection and /or submission of macroscopic lesions suggestive of bTB in an infected cervid <input type="checkbox"/> Performance (sensitivity, specificity) of serological tests <input type="checkbox"/> Performance (sensitivity, specificity) of skin tests <input type="checkbox"/> Performance (sensitivity, specificity) of histopathology <input type="checkbox"/> Performance (sensitivity, specificity) of culture <input type="checkbox"/> Performance (sensitivity, specificity) of PCR <p>*For each specific outcome, please answer the following questions in the respective sub-sections.</p>
Procedures for bTB diagnostic	
18. What was the diagnostic test/procedure used to detect the infection? (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> Post-mortem inspection at abattoir <input type="checkbox"/> Necropsy <input type="checkbox"/> Routine post-mortem inspection

	<input type="checkbox"/> Enhanced post-mortem inspection <input type="checkbox"/> Bacterial culture from macroscopic lesions <input type="checkbox"/> Bacterial culture from tissues (with no lesion) <input type="checkbox"/> Bacterial detection by PCR from macroscopic lesions <input type="checkbox"/> Histopathology <input type="checkbox"/> Serology, please specify the test name: _____ <input type="checkbox"/> Skin test, please specify the test name: _____ <input type="checkbox"/> Unspecified <input type="checkbox"/> Other, please specify the test name: _____
--	--

Prevalence of bTB infection
(Note: This section applies only to studies conducted in Canada/United States in farmed/captive cervids)

19. What was the apparent prevalence estimate for bTB infection at the animal level ?	Apparent prevalence point estimate: _____ Standard error : _____ 95% confidence limits: _____
---	---

20. What was the adjusted prevalence estimate for bTB infection at the animal level ?	Adjusted prevalence point estimate: _____ Standard error : _____ 95% confidence limits: _____
---	---

21. What was the apparent prevalence estimate for bTB infection at the herd level?	Prevalence point estimate: _____ Standard error : _____ 95% confidence limits: _____
--	--

22. What was the adjusted prevalence of bTB infection at the herd level?	Prevalence point estimate _____ Standard error : _____ 95% confidence limits: _____
--	---

Risk factors for bTB infection
Note: This subsection applies only to studies conducted in farmed/captive cervids

23. For each risk factor evaluated in univariable analysis, please provide all available information (if more than one	Risk factor definition: _____ Unit of analysis <input type="checkbox"/> Individual cervid
--	---

<p>risk factors were evaluated, create new instances and extract them separately)</p>	<p><input type="checkbox"/> Herd</p> <p>Measure of association:</p> <p><input type="checkbox"/> Odds ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Relative risk / prevalence ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Incidence risk ratio</p> <p>Parameter point estimate: _____</p> <p>P-value: _____</p> <p>Standard error : _____</p> <p>95% confidence limits: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify: _____</p>
<p>24. For each risk factor evaluated in multivariable analysis, please provide all available information (if more than one risk factors were evaluated, create new instances and extract them separately).</p>	<p>Risk factor definition: _____</p> <p>Unit of analysis</p> <p><input type="checkbox"/> Individual cervid</p> <p><input type="checkbox"/> Herd</p> <p>Measure of association:</p> <p><input type="checkbox"/> Odds ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Relative risk / prevalence ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Incidence risk ratio</p> <p>Parameter point estimate: _____</p> <p>P-value: _____</p> <p>Standard error : _____</p> <p>95% confidence limits: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify: _____</p>
<p>Probability of presence, detection and/or submission of macroscopic lesions</p>	
<p>25. What was the probability of the presence of macroscopic lesions suggestive of bTB in an infected cervid? Please provide all available information.</p>	<p>Probability estimate: _____</p> <p>Ratio : _____</p> <p>Standard error : _____</p> <p>95% confidence limits: _____</p>

<p>26. What was the probability of detecting macroscopic lesions suggestive of bTB in an infected cervid during meat inspection? Please provide all available information.</p>	<p>Probability estimate: _____ Ratio: _____ Standard error : _____ 95% confidence limits: _____</p>
<p>27. What was the probability of submission of macroscopic lesion suggestive of bovine tuberculosis to the laboratory in context of meat inspection? Please provide all available information.</p>	<p>Probability estimate: _____ Ratio: _____ Standard error : _____ 95% confidence limits: _____</p>
<p>28. What was the speed of the slaughter line?</p>	<p>Speed: _____ <input type="checkbox"/> Unspecified</p>
<p>Diagnostic test performance</p>	
<p>For all tests</p>	
<p>29. How was the status of infected animals/samples determined for sensitivity estimation? Please check all that apply.</p>	<p><input type="checkbox"/> History of positive herd <input type="checkbox"/> Macroscopic lesions <input type="checkbox"/> Positive in culture <input type="checkbox"/> Positive in histopathology <input type="checkbox"/> Positive in PCR <input type="checkbox"/> Other, specify: _____</p>
<p>30. What was the sample size used for the evaluation of sensitivity?</p>	<p>Number of cervids: _____ Number of herds: _____</p>
<p>31. What was the estimate of sensitivity? Please provide all information available.</p>	<p><input type="checkbox"/> % of sensitivity: _____ <input type="checkbox"/> 95% confidence limits: _____ <input type="checkbox"/> Standard error: _____ <input type="checkbox"/> Ratio of test+/positive: _____</p>
<p>32. How was the status of non-infected animals/samples determined for</p>	<p><input type="checkbox"/> History of negative herd / herd from a bTB-free area <input type="checkbox"/> Absence of microscopic lesions <input type="checkbox"/> Negative in culture</p>

<p>specificity estimate? Please check all that apply.</p>	<p><input type="checkbox"/> Negative in histopathology</p> <p><input type="checkbox"/> Negative in PCR</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify: _____</p>
<p>33. What was the sample size used for the evaluation of specificity?</p>	<p>Number of cervids: _____</p> <p>Number of herds: _____</p>
<p>34. What was the estimate of specificity? Please provide all information available.</p>	<p><input type="checkbox"/> % of specificity: _____</p> <p><input type="checkbox"/> 95% confidence limits: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Standard error: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ratio of test-/negative: _____</p>
<p>35. For each risk factor evaluated in univariable analysis for its association with the test performance, please provide all available information (if more than one risk factors were evaluated, create new instances and extract them separately)</p>	<p>Risk factor definition: _____</p> <p>Measure of association</p> <p><input type="checkbox"/> Odds ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Relative risk / prevalence ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Incidence risk ratio</p> <p>Parameter point estimate: _____</p> <p>P-value: _____</p> <p>Standard error : _____</p> <p>95% confidence limits: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify: _____</p>
<p>36. For each risk factor evaluated in multivariable analysis for its association with the test performance, please provide all available information (if more than one risk factors were evaluated, create new instances and extract them separately)</p>	<p>Risk factor definition: _____</p> <p>Measure of association</p> <p><input type="checkbox"/> Odds ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Relative risk / prevalence ratio</p> <p><input type="checkbox"/> Incidence risk ratio</p> <p>Parameter point estimate: _____</p> <p>P-value: _____</p> <p>Standard error : _____</p> <p>95% confidence limits: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify: _____</p>

Serological test	
37. What was the test evaluated? (create a new instance for each test evaluated within the same reference)	<input type="checkbox"/> CervidTB STAT-PAK <input type="checkbox"/> DPP VetTB <input type="checkbox"/> ELISA, commercial name if available: _____ <input type="checkbox"/> Interferon-gamma, commercial name if available: _____ <input type="checkbox"/> Other, specify the test : _____
38. If "other", please specify the type of target of the serological test.	<input type="checkbox"/> Purified antigen <input type="checkbox"/> Whole-cell preparation <input type="checkbox"/> Purified IgG <input type="checkbox"/> Purified IgM <input type="checkbox"/> Recombinant IgG <input type="checkbox"/> Recombinant IgM <input type="checkbox"/> Other, specify the exact targeted peptide
39. What was the biological samples tested?	<input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Whole blood <input type="checkbox"/> Other, specify: _____
40. How the serological reactions were measured?	<input type="checkbox"/> Visual observation of the reaction <input type="checkbox"/> Optical density (OD)/wavelength(λ) <input type="checkbox"/> % of optical density compared to a control <input type="checkbox"/> Dilution factor <input type="checkbox"/> Other, specify: _____
41. What were the cut offs used to declare an individual as seropositive or seronegative?	Seropositive: _____ Seronegative: _____
PCR test	
42. What was the commercial name of the test?	_____
43. What was the primer target and size?	Target: _____

	Size: _____
44. What was the biological samples tested?	<input type="checkbox"/> Fresh/frozen tissue <input type="checkbox"/> Paraffin-embedded tissue sample <input type="checkbox"/> Bacterial colonies <input type="checkbox"/> Other, specify the sample _____
Culture	
45. What was the culture media used? (if several media were used in the same reference, create new instances)	Liquid media: <input type="checkbox"/> BACTEC 12B <input type="checkbox"/> BBL mycobacteria growth indicator tube (MGIT) <input type="checkbox"/> Other liquid media: _____ Solid media: <input type="checkbox"/> Lowenstein–Jensen medium (LJ) <input type="checkbox"/> Middlebrook 7H11 <input type="checkbox"/> Middlebrook 7H11 supplemented with pyruvate (7H11P) <input type="checkbox"/> Stonebrink's egg-based medium <input type="checkbox"/> Other solid media: _____
46. What was the culture time allowed for the growth of bacteria?	_____
47. What were the biological samples (organs, etc) tested?	_____
Histopathology	
48. What were the biological samples (organs, etc) tested?	_____
Skin test	
49. What was the skin test investigated?	<input type="checkbox"/> Mid-cervical tuberculin (MCT) <input type="checkbox"/> Caudal fold tuberculin (CFT) <input type="checkbox"/> Comparative cervical tuberculin (CCT)

	<input type="checkbox"/> Other, specify: _____
50. What was the place of skin test injection?	<input type="checkbox"/> Caudal fold <input type="checkbox"/> Mid-cervical area <input type="checkbox"/> Other, specify : _____
51. What was the waiting time before reading? Please provide all available information.	Minimum: _____ Mean: _____ Maximum: _____
52. What was the positivity threshold (cm)?	_____

Table 4. Risk of bias and applicability for studies on 1) sensitivity of post-mortem inspection and 2) sensitivity and specificity of bTB diagnostic tests:

Review question:

- Study subjects: Cervids that would have likely passed the ante-mortem inspection at the abattoir.
- Index tests (test being evaluated).
- Reference test (gold standard): Cervid infected by *M. bovis* according to bacteriological culture and/or PCR and/or histopathology.
- Target condition: *M. bovis* infection

Question	Answers	Explanation / Comments
Domain 1 – Subject selection		
Risk of bias		
Was there a consecutive or random sample of subjects included?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No	“Yes”: If the study used a consecutive or random sample of eligible subjects. “Unclear”: if not enough information is available to determine the sampling method used. “No”: If the study subjects were selected by convenience.

Was a case-control design avoided?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No	<p>“Yes”: If the study did not enroll subjects based on the knowledge of their <i>M. bovis</i> infection status.</p> <p>“Unclear”: Not enough information was available to determine if a case-control design was used.</p> <p>“No”: If the <i>M. bovis</i> infection status of the cervids was known before the index test was performed; the enrolment of study subject was done by group considering the <i>M. bovis</i> infection status.</p>
Did the study avoid inappropriate exclusions?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No	<p>“Yes”: If the study did not exclude any selected cervid, or if exclusions were not associated with an ambiguous or specific response to the reference or index test (i.e. cervids were excluded only due to reasons unlikely to be unrelated to the infection status or response to the index test, such as the loss of animal identification tag).</p> <p>“Unclear”: If exclusions were reported and not enough information is available to determine if they were appropriate, or if the information provided did not allow to evaluate the presence or absence of exclusions.</p> <p>“No”: If exclusions did occur in the study and were related to a specific or ambiguous response to the reference or index test.</p>
Applicability		
Is there concern that the included subjects do not match the review question?	<input type="checkbox"/> Low concern <input type="checkbox"/> Unclear concern <input type="checkbox"/> High concern	<p>“Low concern”: There was a spectrum of likely <i>M. bovis</i> infected and/or non infected subjects included.</p> <p>“Unclear concern”: Not enough information available to determine the spectrum of cervids included.</p> <p>“High concern”: Study subjects included differ from those targeted by the review question as they only focused on some sub-populations defined by specific</p>

		severity (advanced stage of tuberculosis), vaccinated subjects or those with comorbidities (such as other mycobacterial species) that can interfere or cross-react with the results of the test. High concern also occurred when the study included cervids that would have likely been detected as having tuberculosis during the ante-mortem inspection or dead cervids, as it is different from the review question.
Domain 2: Index test (test being evaluated)		
Risk of bias		
Were the index test (test being evaluated) results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No	<p>“Yes”: If the person who performed the index test did not know the <i>M. bovis</i> infection status of the cervid during the evaluation of the index test.</p> <p>“Unclear”: If not enough information was available on blinding procedures.</p> <p>“No”: If the <i>M. bovis</i> infection status of the cervid or the result of the reference test was known by the person performing the index test at the time of evaluation.</p>
If a threshold was used, was it prespecified?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No	<p>“Yes”: If the threshold was prespecified in “Material and methods” or if no threshold was used for test interpretation.</p> <p>“Unclear”: If not enough information was available to evaluate if a threshold was prespecified.</p> <p>“No”: If one or multiple thresholds were defined after the results were available, with consideration of the data distribution.</p>
Applicability		
Are there concerns that the index test,	<input type="checkbox"/> Low concern <input type="checkbox"/> Unclear	“Low concern”: The index test was reported by the authors to have been conducted in accordance with the

<p>its conduct or its interpretation differ from the review question?</p>	<p>concern</p> <p><input type="checkbox"/> High concern</p>	<p>OIE standard operating procedures (SOP), the manufacturer’s instructions, the scientific literature, or the government guideline of the country where the study was conducted.</p> <p>“Unclear concern”: Not enough information was available.</p> <p>“High concern”: The index test was reported to have been conducted in a manner which is not in accordance with the OIE standard operating procedures (SOP), the manufacturer’s instructions, the scientific literature, or the government guideline.</p>
<p>Domain 3: Reference test/standard</p>		
<p>Risk of bias</p>		
<p>Was the reference test likely to classify the target condition correctly?</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>	<p>“Yes”: If the reference test, either histopathology, and/or bacterial culture and/or PCR was conducted in accordance with the OIE standard operating procedures (SOP) or the scientific literature, and was likely to classify the <i>M. bovis</i> infection status correctly. This evaluation should consider the imperfect sensitivity of bacterial culture, histopathology and PCR in detecting the infection, particularly in subclinical infections.</p> <p>“Unclear”: Not enough information was available to evaluate if the reference test was performed according to the standard and/or if it was likely to classify correctly the cervids based on their <i>M. bovis</i> infection status.</p> <p>“No”: If the reference test was not conducted in accordance with the OIE standard operating procedures (SOP) or the scientific literature, or if it was likely to</p>

		misclassify the <i>M. bovis</i> infection status of some or all of the studied cervids.
Were the reference test results interpreted without knowledge of the results of the index test?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No	<p>“Yes”: If the reference test was performed and interpreted without knowledge of the result of the index test.</p> <p>“Unclear”: Not enough information available to determine if blinding was used.</p> <p>“No”: If the reference test result was interpreted by a person who knew the results of the index test at time of evaluation.</p>
Applicability		
Are there concerns that the target condition as defined by the reference test does not match the review question?	<input type="checkbox"/> Low concern <input type="checkbox"/> Unclear concern <input type="checkbox"/> High concern	<p>“Low concern”: If the target condition was confirmed as <i>M. bovis</i> infection.</p> <p>“Unclear concern”: If not enough information was available.</p> <p>“High concern”: If the target condition (<i>M. bovis</i> infection) was not confirmed at the <i>M. bovis</i> species level.</p>
Domain 4 – Flow and timing		
Risk of bias		

<p>Was there an appropriate interval between the index test and the reference test?</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No</p>	<p>“Yes”: If the sample collection or testing procedure done on live cervids were performed at the same time for the index and reference test, or within a period of less than 3 weeks. For the evaluation of test performance in <i>M. bovis</i> infected cervids, a “yes” is also applicable when the index test is performed after the detection of the infection with the reference test, considering the chronic and progressive nature of the disease.</p> <p>“Unclear”: If not enough information was available to determine the interval between the index and reference test procedures.</p> <p>“No”: If the sample(s) collected or procedure(s) done on live cervids were performed more than 3 weeks apart from the index and reference test and the exception mentioned for the “yes” does not apply.</p>
<p>Did all subjects receive a reference test?</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No</p>	<p>“Yes”: If a reference test was performed on all the studied cervids.</p> <p>“Unclear”: If not enough information was available to determine if a reference test was performed on all studied cervids.</p> <p>“No”: If not all studied cervids received a reference test.</p>

<p>Did all subjects receive the same reference test?</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No</p>	<p>“Yes”: If the same reference test was applied to all the studied cervids, or in the case of multiple tests/procedures, if the same testing algorithm was systematically used for all studied cervids.</p> <p>“Unclear”: If multiple reference tests/procedures were used in the study, without information if these tests/procedures were systematically applied to all studied cervids.</p> <p>“No”: If different reference tests or testing algorithms were applied to the studied cervids.</p>
<p>Were all subjects included in the analysis?</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> No</p>	<p>“Yes”: If all cervids selected for the study were included in the analysis of diagnostic test performance.</p> <p>“Unclear”: If not enough information was available to determine if all cervids selected were included in the analysis.</p> <p>“No”: If not all cervids selected for the study were included in the analysis.</p>

Table 5: Keywords used during the search in electronic database

1. Ovid Medline (All Ovid MEDLINE®)			
Keywords	((cervid* or deer or elk or white-tailed deer or red deer or fallow deer or reindeer or roe deer or sika deer or mule deer or muntjac deer or barasingha deer or woodland deer or caribou) and (bovine tuberculosis or Mycobacterium bovis or M bovis or bTB or tuberculosis or tuberculous lesion*))		
Date of Search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov. 18 th , 2017	Title, Abstract, Keyword Heading	1946 to 2017	433
2. CAB Abstracts			
Keywords	((cervid* or deer or elk or white-tailed deer or red deer or fallow deer or reindeer or roe deer or sika deer or mule deer or muntjac deer or barasingha deer or woodland deer or caribou) and (bovine tuberculosis or Mycobacterium bovis or M bovis or bTB or tuberculosis or tuberculous lesion*))		
Date of Search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov.18 th , 2017	Title, Abstract, Heading Words	1910 to 2017 week 45	899
3. Scopus			
Keywords	cervid* OR deer OR elk OR "white-tailed deer" OR "red deer" OR "fallow deer" OR reindeer OR "roe deer" OR "sika deer" OR "mule deer" OR "muntjac deer" OR "barasingha deer" OR "woodland deer" OR caribou AND "bovine tuberculosis" OR "Mycobacterium bovis" OR "M bovis" OR bTB OR tuberculosis OR "tuberculous lesion"		
Date of search	Search Fields	Search limits	Number of documents
Nov.18 th , 2017	Article title, Abstract, Keywords	1960 to 2017	623
4. Biological Abstracts			
Keywords	cervid* or deer or elk or white-tailed deer or red deer or fallow deer or reindeer or roe deer or sika deer or mule deer or muntjac deer or barasingha deer or woodland deer or caribou AND bovine tuberculosis or Mycobacterium bovis or M bovis or bTB or tuberculosis or tuberculous lesion*		
Date of search	Search Fields	Search limits	Number of documents
Nov.18 th , 2017	Topic	1969 to 2017	409
5. Web of Science Core Collection			

Keywords	cervid* or deer or elk or white-tailed deer or red deer or fallow deer or reindeer or roe deer or sika deer or mule deer or muntjac deer or barasingha deer or woodland deer or caribou		
	AND		
	bovine tuberculosis or Mycobacterium bovis or M bovis or bTB or tuberculosis or tuberculous lesion*		
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov.18 th , 2017	Topic	1945 to 2017	829
6. Current Contents Connect (via Web of Science)			
Keywords	cervid* or deer or elk or white-tailed deer or red deer or fallow deer or reindeer or roe deer or sika deer or mule deer or muntjac deer or barasingha deer or woodland deer or caribou		
	AND		
	bovine tuberculosis or Mycobacterium bovis or M bovis or bTB or tuberculosis or tuberculous lesion*		
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov.18 th , 2017	Topic	1998 to 2017	609
7. ProQuest			
Keywords	cervid* or deer or elk or white-tailed deer or red deer or fallow deer or reindeer or roe deer or sika deer or mule deer or muntjac deer or barasingha deer or woodland deer or caribou		
	AND		
	bovine tuberculosis or Mycobacterium bovis or M bovis or bTB or tuberculosis or tuberculous lesion*		
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov.18 th , 2017	Résumé - AB	All years	39
Total (before de-duplicate)			3841
De-duplicate (1 st process)			1946
De-duplicate (2 nd process)			1532
Government websites			
8. EFSA (European Food Safety Authority) : http://efsa.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/10.1002/(ISSN)1831-4732/			
Keywords	<u>bovine tuberculosis OR mycobacterium bovis OR bTB or M. bovis OR tuberculous lesion) AND (deer OR elk OR cervids)</u>		

Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov. 24 th , 2017	Full text	All years	27
Date of search in the following websites: November 24 th , 2017			
9. CFIA: http://www.inspection.gc.ca/eng/1297964599443/1297965645317			
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov. 24 th , 2017	Terrestrial animals ---> diseases ----> Reportable diseases -----> bovine tuberculosis	All years	0
10. USDA : https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/sa_monitoring_and_surveillance			
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov 6 th , 2017	Animal Health Monitoring and Surveillance ---- > Surveillance information for cervids	All years	0
11. New Zealand (Ministry for Primary Industries) : https://www.mpi.govt.nz/			
Keywords	Bovine tuberculosis in deer or elk		
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov.24 th , 2017	keyword search	All years	0
12. Australia (Department of Agriculture and Water resources): http://www.agriculture.gov.au/ag-farm-food			
Keywords	Bovine tuberculosis in deer or elk		
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov. 24 th , 2017			
Nov.24 th , 2017	Search	All years	0
13. England (Animal and Plant Health Agency): https://www.gov.uk/government/organisations/animal-and-plant-health-agency			
Keywords	Bovine tuberculosis in deer or elk		
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov. 24 th , 2017	Search	All years	0
14. World Organization for Animal Health (OIE): http://www.oie.int/en/			

keywords	Bovine tuberculosis in deer or elk		
Date of search	Search Fields	Search Limits	Number of documents
Nov. 24 th , 2017	Whole site	All years	0
Total references after removing all duplicates (screened at level 1)			1505

Discussion générale

Retour sur les résultats

Parmi les articles retenus pour cette revue systématique, la majorité des études qui ont évalué la performance des tests diagnostiques de la tuberculose bovine chez les cervidés ont été réalisées entre 1990 et 2009 et ont été principalement effectuées sur des échantillons collectés aux États-Unis, au Canada et en Nouvelle Zélande. Les études qui ont évalué la prévalence de la tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage aux États-Unis et au Canada ont été principalement conduites entre 1990 et 1999. Il s'agit de la période où la majorité des éclosions de la tuberculose bovine sont survenues au Canada, aux États-Unis (des exportations et importations des cervidés vivants entre ces deux pays ont été impliquées dans des éclosions vers 1991) et en Nouvelle-Zélande. Les efforts de contrôle et d'éradication de cette maladie ont été également entrepris vers les années 1990 dans ces pays, ce qui expliquerait les nombreux travaux de recherche réalisés à cette période.

La méta-analyse effectuée pour estimer la probabilité de présence des lésions macroscopiques chez un cervidé infecté par la tuberculose bovine démontrait une probabilité élevée avec une hétérogénéité modérée. Les analyses stratifiées permettaient d'avoir l'estimation de cette probabilité par région géographique où les données ont été collectées, par type de population et d'espèces de cervidés ainsi que selon le devis d'étude utilisé. L'hétérogénéité variait de modérée à élevée selon la catégorie de sous-groupe et l'estimation de cette probabilité au niveau de chaque sous groupe était supérieure ou égale à 80%, sauf pour l'estimation dans le sous-groupe concernant les données collectées en Asie et en Océanie où cette probabilité était estimée à 74.4%. La comparaison de l'estimé de cette probabilité par catégorie d'âge des cervidés (adulte versus jeune) n'était pas possible, car les études utilisaient soit des groupes de cervidés d'âge mixte (adultes et jeune) ou bien l'âge des cervidés n'était pas rapporté. Cette probabilité de présence des lésions macroscopiques chez un animal infecté par le tuberculose bovine a été également évaluée chez bovins. Par exemple, une étude effectuée en Espagne sur des données collectées entre 2005 et 2008 chez les bovins a trouvé que la probabilité de présence des lésions

macroscopiques suggestives de la tuberculose chez les bovins infectés par la tuberculose bovine était de 44.8% (41.9 - 48.0) (Garcia-Saenz, Napp, Lopez, Casal et Allepuz, 2015). Cependant, cette étude portait sur des bovins dont le test cutané était positif, mais sans confirmation de l'infection par la culture, la PCR ou l'histopathologie, ce qui pouvait conduire éventuellement à la présence des faux positifs et donc à la sous-estimation de la valeur de cette probabilité de présence des lésions macroscopiques chez un bovin infecté. L'estimé de la probabilité de détection des lésions tuberculeuses chez un cervidé infecté était élevé ($\geq 90\%$). Dans une méta-analyse issue de la littérature scientifique publiée entre 1934 et 2009, la performance des tests diagnostiques de la tuberculose bovine chez les bovins a été estimée. La sensibilité a été estimée à 79% pour la nécropsie complète, à 51% pour la PCR, à 55% pour la culture et à 74% pour l'examen microscopique (Nuñez-Garcia et al., 2018). L'estimation de la sensibilité de la nécropsie issue de cette étude effectuée chez les bovins n'est pas très différent de l'estimé poolé de la probabilité de présence des lésions macroscopiques qu'on a trouvé chez les études dont la nécropsie était utilisée pour détecter la présence des lésions chez les cervidés (81.9%). Cependant, selon nos résultats de méta-analyse, l'estimation de la sensibilité de la PCR utilisant l'armorce IS6110 (82.0%), de la culture (80.9%) et de l'histopathologie (92.0%) différaient de celles issues de cette étude chez les bovins, alors que la spécificité était presque similaire, sauf pour l'histopathologie (Nuñez-Garcia et al., 2018). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que cete étude chez les bovins n'étaient pas basées sur les mêmes tests de référence pour confirmer l'infection à *M. bovis* sur lesquels on s'est basé comme critère d'inclusion ou peut-être parce que les bovins et les cervidés sont biologiquement différents.

Au total, 33 études ont évalué la performance des méthodes de diagnostic de la tuberculose bovine en post-mortem (probabilité de présence des lésions, probabilité de détection des lésions et tests diagnostiques) et l'évaluation de la qualité a été faite sur 29 études (excluant les études issues de l'opinion des experts). Environ 34% (10/29) de ces études étaient de bonne qualité dans tous les domaines évalués, alors que les autres études avaient au moins un domaine qui comportait un éventuel risque de biais. Une des études ayant évalué la probabilité de présence des lésions macroscopiques avait un risque de biais élevé, car aucune méthode à l'aveugle ne semblait avoir été appliquée vu que l'évaluation de la présence des lésions se faisait par des gens

qui connaissaient probablement le statut d'infection des animaux. Un tel biais pouvait conduire à la surestimation de cette probabilité. Cette étude faisait également partie des études influentes. Néanmoins, la réestimation de la probabilité de présence des lésions macroscopiques après avoir enlevé les études influentes ne différait pas de l'estimé qui incluait ces études influentes. Donc l'impact de cette étude sur les résultats de la méta-analyse semble négligeable. Dans la majorité des études, il n'était pas possible de bien évaluer la qualité en raison de l'absence d'informations suffisantes pour permettre cette évaluation.

Un total de 76 études ont évalué la performance des tests sérologiques, sanguins et cutanés et ont rapporté des sensibilités et spécificités variables. L'évaluation de la qualité a porté sur 71 études et 66% (47/71) étaient de bonne qualité dans tous les domaines évalués. Cinq études (7%) avaient un risque de biais élevé, car le test de référence semblait ne pas avoir été évalué à l'insu des résultats du nouveau test ou du statut de l'infection de l'animal. Un tel biais pouvait conduire à la surestimation de la performance du test diagnostique.

Étant donné qu'il y avait une grande variabilité en terme d'amorces, antigènes et seuils de positivité des tests, la méta-analyse n'a pas été effectuée pour tous les tests. Également, certaines études n'avaient pas rapporté toutes les informations nécessaires pour effectuer une méta-analyse (nombre de faux positifs et de faux négatifs), et donc n'ont pas été incluses dans la méta-analyse. Le stade de la maladie, qui a un impact sur la performance des tests diagnostiques, n'était pas rapporté par la plupart des études. Certains auteurs suggèrent que dans le cas d'un troupeau où le dépistage est effectué régulièrement dans le cadre de l'éradication ou de contrôle de la maladie, les tests efficaces pour la détection du stade précoce de la maladie seraient appropriés, car il ne devrait pas y avoir d'animaux qui sont à un stade avancé de la maladie. Mais dans le cas d'un troupeau dont on ne connaît pas le statut, la capacité de détection de la tuberculose bovine peut être augmentée en combinant les tests diagnostiques appropriés pour les stades précoces et tardifs de la maladie (Buddle et Mackintosh, 2017). Cependant, Il est peu probable que l'information sur la fréquence de dépistage de la tuberculose bovine dans le troupeau d'origine de chaque animal soit disponible lors des activités de surveillance à l'abattoir. Également, combiner les tests sensibles pour les stades précoce et tardif de la maladie demanderait plus de

temps et de ressources. Selon nos résultats de méta-analyse, le test de diagnostic rapide DPP VetTB (dont le seuil de positivité était basé sur l'apparition d'une bande visible) pourrait être un test diagnostique potentiel à utiliser dans les activités de surveillance de la tuberculose bovine. Ce test possède une bonne sensibilité et spécificité, en plus d'être rapide et facile à utiliser que ce soit dans les conditions de terrain ou à l'abattoir. En plus, c'est un test dont la spécificité n'est pas affectée par la réaction croisée avec les autres espèces de mycobactéries contrairement au test rapid CervidTB STAT-PAK (Buddle et al., 2010). Ce test a été développé aux États-Unis et est disponible commercialement.

Forces et limites de l'étude

Cette étude a permis d'identifier les estimations (disponibles dans la littérature scientifique) de la performance des différents tests utilisés pour le diagnostic de la tuberculose bovine, que ce soient chez les cervidés vivants ou abattus/morts. Néanmoins, certaines études ont pu être manquées lors de la recherche dans la littérature, car les études publiées dans une autre langue que le français ou l'anglais n'ont pas été considérées. Aucune publication sur certains paramètres d'intérêt comme la probabilité de soumission des lésions tuberculeuses suspectes au laboratoire pour confirmation n'ont été retrouvées dans la littérature. L'extraction des données était une tâche fastidieuse ce qui entraînait des réponses conflictuelle. Après la rédaction du protocole qui a débuté en juillet 2017, des changements ont été apportés pour clarifier certains aspects. Par exemple, en mai 2018, nous avons apporté certaines clarifications additionnelles au protocole où nous avons décidé d'inclure les études issues de l'opinion des experts conduites de façon structurées, d'exclure les études de cas, d'ajouter des critères d'inclusions relatifs aux tests de confirmation de l'infection (histopathologie, PCR ou culture) et de préciser les types d'animaux à considérer. Ces clarifications ont été apportées après avoir collectionné toute la liste des références d'intérêt et avant l'étape d'extraction des données. Donc, ces changements ont affecté la quantité d'articles à inclure pour l'étape d'extraction des données et le type de population animale auquel les résultats pourront être généralisés (validité externe). Finalement, un changement au protocole a été effectué lors de l'extraction des données sur la performance des tests sérologiques et cutanés; il s'agissait de l'ajout de l'évaluation de la qualité des études, effectué en juillet 2019.

Globalement, la qualité des études était bonne. Toutefois, certaines études présentaient un risque de biais élevé, car la lecture des résultats du test évalué ne semblait pas avoir été faite à l'insu des résultats du test de référence ou du statut de l'animal (cas d'études expérimentales où les mêmes chercheurs ont inoculé les animaux et ont évalué la performance d'un test). Lorsque des méthodes à l'aveugle ne sont pas respectées lors de la lecture des résultats d'un test, cela peut conduire à la surestimation des performances du test, car l'investigateur aura tendance à indiquer les résultats similaires entre ces tests ou similaires au statut de l'animal. Néanmoins, les analyses de sensibilité effectuées lors de la méta-analyse pour certains paramètres ainsi que l'estimé poolé changeaient peu lors de l'exclusion des études présentant un risque de biais élevé. Aucune pondération pour la qualité des études n'a été apportée lors de la méta-analyse, étant donné que pour la majorité des études n'ayant pas reçu un bon score de qualité dans tous les domaines, il n'était pas possible de faire la distinction entre un manque d'information et un risque réel de biais.

L'analyse stratifiée sur des covariables importantes comme le stade de la maladie n'était pas possible, car la variable n'était pas rapportée par les études. De plus, certaines études n'ont pas rapporté toutes les informations nécessaires pour effectuer une méta-analyse, ou ne rapportaient pas la sensibilité et la spécificité du test, ce qui aurait permis d'utiliser un modèle bivarié pour effectuer la méta-analyse au lieu du modèle univarié.

Directions futures

Les prochaines étapes à la suite de ce projet consisteront à estimer la sensibilité du système de surveillance de la tuberculose bovine basé sur l'inspection post-mortem des cervidés à l'abattoir et à l'exportation des cervidés vivants. Les estimations des paramètres (probabilité de présence et de détection des lésions, performance des tests diagnostiques, prévalence et facteurs de risque) produits par la méta-analyse pourront être utilisés dans un modèle à arbre de scénario. Étant donné que les estimations de la performance des tests diagnostiques sont variables, l'analyse de sensibilité lors de l'estimation de la performance du système de surveillance pourra être effectuée. La probabilité de soumission des lésions macroscopiques n'existe pas dans la littérature, et donc des études pour investiguer cette probabilité devraient être menées. Malgré

que le test DPP VetTB semble démontrer des performances intéressantes, il serait avantageux de réaliser plus d'études afin d'investiguer sa sensibilité et spécificité, et ce, afin de pouvoir conclure sur ses performances avec plus de certitude. L'usage des estimations des paramètres issus des bovins ne semble pas approprié pour évaluer la sensibilité de la surveillance chez les cervidés, car la plupart des estimations des paramètres retrouvés chez les cervidés semblaient différer de ceux rapportés chez les bovins. Il est possible que ces différences soient dues à des différences méthodologiques entre les études, ou encore à des différences biologiques réelles sur l'expression des lésions ou sur la réponse immunitaire entre les espèces.

Conclusion

Malgré le succès du Canada dans le maintien du statut "exempt de la tuberculose bovine", une vigilance continue est nécessaire pour éviter la réintroduction ou la résurgence de cette maladie dans les troupeaux étant donné la présence de deux réservoirs fauniques connus de la tuberculose bovine au Canada. Cette vigilance a besoin d'intégrer des avancées scientifiques et diagnostiques réalisées en matière de détection de la tuberculose bovine. Ce travail a permis d'accroître les connaissances sur les performances des tests diagnostiques et leurs limites, et ce, afin d'orienter l'évaluation du système de surveillance de la tuberculose bovine chez les cervidés d'élevage au Canada.

Références bibliographiques

- Agriculture et Agroalimentaire Canada. (2018). Repéré à <http://www.agr.gc.ca/fra/accueil/?id=1395690825741>
- Arsenault, J., Gabriele-Rivet, V., El Allaki, F., Leighton, P. A., Harrington, N., Thorleifson, I. et Kelly, D. (2017). *Review of Cervid Slaughter Surveillance for Bovine Tuberculosis in Canada*. Pas publié.
- Berthet, F.-X., Rasmussen, P. B., Rosenkrands, I., Andersen, P. et Gicquel, B. (1998). A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology*, *144*(11), 3195-3203.
- Buddle, B. M., de Lisle, G. W., Griffin, J. F. et Hutchings, S. A. (2015). Epidemiology, diagnostics, and management of tuberculosis in domestic cattle and deer in New Zealand in the face of a wildlife reservoir. *New Zealand Veterinary Journal*, *63 Suppl 1*, 19-27.
- Buddle, B. M. et Mackintosh, C. G. (2017). Improving the diagnosis of bovine tuberculosis in farmed deer. *Veterinary Record*, *180*(3), 66-67.
- Buddle, B. M., Wilson, T., Denis, M., Greenwald, R., Esfandiari, J., Lyashchenko, K. P., . . . Mackintosh, C. G. (2010). Sensitivity, specificity, and confounding factors of novel serological tests used for the rapid diagnosis of bovine tuberculosis in farmed red deer (*Cervus elaphus*). *Clinical & Vaccine Immunology: CVI*, *17*(4), 626-630.
- Busch, F., Bannerman, F., Liggett, S., Griffin, F., Clarke, J., Lyashchenko, K. P. et Rhodes, S. (2017). Control of bovine tuberculosis in a farmed red deer herd in England. *Veterinary Record*, *180*(3), 68.
- Calvo-Artavia, F., Alban, L. et Nielsen, L. (2013). Evaluation of Surveillance for Documentation of Freedom from Bovine Tuberculosis. *Agriculture*, *3*(3), 310-326.

- Clifton-Hadley, R. S. et Wilesmith, J. W. (1991). Tuberculosis in deer: a review. *Veterinary Record*, 129(1), 5-12.
- Corrin, K. C., Carter, C. E., Kissling, R. C. et Lisle, G. W. d. (1993). An evaluation of the comparative tuberculin skin test for detecting tuberculosis in farmed deer. *New Zealand Veterinary Journal*, 41(1), 12-20.
- Crawshaw, T., De La Rua-Domenech, R. et Brown, E. (2013). Recognising the gross pathology of tuberculosis in South American camelids, deer, goats, pigs and sheep. *In Practice*, 35(9), 490-502.
- de Lisle, G. W., Bengis, R. G., Schmitt, S. M. et O'Brien, D. J. (2002). Tuberculosis in free-ranging wildlife: detection, diagnosis and management. *Revue Scientifique et Technique*, 21(2), 317-334.
- Domingo, M., Vidal, E. et Marco, A. (2014). Pathology of bovine tuberculosis. *Research in Veterinary Science*, 97(Supplement), S20-S29.
- Duffield, B. J. et Young, D. A. (1985). Survival of *Mycobacterium bovis* in defined environmental conditions. *Veterinary Microbiology*, 10(2), 193-197.
- EFSA. (2008). Scientific Opinion of the Panel on Animal Health and Animal Welfare on a request from the European Commission on "Tuberculosis testing in deer". 645, 1-34.
- El Allaki, F., Harrington, N. et Howden, K. (2016). Assessing the sensitivity of bovine tuberculosis surveillance in Canada's cattle population, 2009–2013. *Preventive Veterinary Medicine*, 134(Supplement C), 145-152.
- Fine, A. E., Bolin, C. A., Gardiner, J. C. et Kaneene, J. B. (2011). A Study of the Persistence of *Mycobacterium bovis* in the Environment under Natural Weather Conditions in Michigan, USA. *Veterinary Medicine International*, 2011, 765430.

- Frost, P. A., Thoen, C. O., Steele, J. H. et Gilsdorf, M. J. (2008). Tuberculosis in Nonhuman Primates with and Emphasis on Mycobacterium Bovis (*Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans* (p. 271-284): Blackwell Publishing Ltd.
- Garcia-Saenz, A., Napp, S., Lopez, S., Casal, J. et Allepuz, A. (2015). Estimation of the individual slaughterhouse surveillance sensitivity for bovine tuberculosis in Catalonia (North-Eastern Spain). *Preventive Veterinary Medicine*, 121(3-4), 332-337.
- Giacometti, M., Wyss, D., Nicolet, J., Burnens, A., Pfyffer, G. E. et Audige, L. (2000). Are deer kept [on farms] in Switzerland free from tuberculosis? [German, French]. *Forum Kleinwiederkauer/Petits Ruminants*, 48(5), 8-9.
- Gilsdorf, M. J., Judge, L., Ebel, E. D., Thoen, C. O. et Steele, J. H. (2008). Current Challenges to and Impacts on the U.S. National Bovine Tuberculosis Eradication Program: Mycobacterium Bovis Outbreaks in Alternative Species and Surveillance Performance. Dans C. O. Thoen , J. H. Steele & M. J. Gilsdorf (dir.), *Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans* (p. 211-225). Ames, Iowa: Blackwell Publishing Ltd.
- Gilsdorf, M. J. et Kaneene, J. B. (2014). The importance of M. bovis infection in cervids on the eradication of bovine tuberculosis in the United States. Dans J. B. Kaneene , J. H. Steele & C. O. Thoen (dir.), *Zoonotic Tuberculosis: Mycobacterium bovis and Other Pathogenic Mycobacteria* (3^e éd., p. 263-275). Ames, Iowa: Wiley Blackwell
- Griffin, J. F., Cross, J. P., Chinn, D. N., Rodgers, C. R. et Buchan, G. S. (1994). Diagnosis of tuberculosis due to Mycobacterium bovis in New Zealand red deer (*Cervus elaphus*) using a composite blood test and antibody assays. *New Zealand Veterinary Journal*, 42(5), 173-179.
- Griffin, J. F. et Mackintosh, C. G. (2000). Tuberculosis in deer: perceptions, problems and progress. *Veterinary Journal*, 160(3), 202-219.

- Griffin, J. F., Rodgers, C. R., Liggett, S. et Mackintosh, C. G. (2006). Tuberculosis in ruminants: characteristics of intra-tonsillar *Mycobacterium bovis* infection models in cattle and deer. *Tuberculosis (Edinb)*, 86(6), 404-418.
- Harrington, N., Howden, K. et Turcotte, C. (2014). Canada's bovine tuberculosis eradication program. Dans J. B. Kaneene, J. H. Steele & C. Thoen (dir.), *Zoonotic Tuberculosis: Mycobacterium bovis and Other Pathogenic Mycobacteria* (p. 287-290). Ames, Iowa: Wiley Blackwell.
- Hewinson, R. G., Michell, S. L., Russell, W. P., McAdam, R. A. et Jacobs, W. R., Jr. (1996). Molecular characterization of MPT83: a seroreactive antigen of *Mycobacterium tuberculosis* with homology to MPT70. *Scandinavian Journal of Immunology*, 43(5), 490-499.
- Humblet, M. F., Boschioli, M. L. et Saegerman, C. (2009). Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Veterinary Research*, 40(5), 50.
- Inangolet, F. O., Demelash, B., Oloya, J., Opuda-Asibo, J. et Skjerve, E. (2008). A cross-sectional study of bovine tuberculosis in the transhumant and agro-pastoral cattle herds in the border areas of Katakwi and Moroto districts, Uganda. *Tropical Animal Health and Production*, 40(7), 501-508.
- Je, S., Ku, B. K., Jeon, B. Y., Kim, J. M., Jung, S. C. et Cho, S. N. (2015). Extent of *Mycobacterium bovis* transmission among animals of dairy and beef cattle and deer farms in South Korea determined by variable-number tandem repeats typing. *Veterinary Microbiology*, 176(3-4), 274-281.
- Kaneene, J. B., Miller, R., de Kantor, I. N. et Thoen, C. O. (2010). Tuberculosis in wild animals. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(12), 1508-1512.
- Kaneene, J. B., Pfeiffer, D., Thoen, C. O., Steele, J. H. et Gilsdorf, M. J. (2008). Epidemiology of *Mycobacterium Bovis*. Dans C. O. Thoen, J. H. Steele & M. J. Gilsdorf (dir.), *Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans* (p. 34-48). Ames, Iowa: Blackwell Publishing Ltd.

- Kazwala, R. R., Kambarage, D. M., Daborn, C. J., Nyange, J., Jiwa, S. F. et Sharp, J. M. (2001). Risk factors associated with the occurrence of bovine tuberculosis in cattle in the Southern Highlands of Tanzania. *Veterinary Research Communications*, 25(8), 609-614.
- Koller-Jones, M. A., Turcotte, C., Lutze-Wallace, C., Surujballi, O., Thoen, C. O., Steele, J. H. et Gilsdorf, M. J. (2008). Effect of Bovine Tuberculosis in Wildlife on a National Eradication Program—Canada. Dans C. O. Thoen, J. H. Steele & M. J. Gilsdorf (dir.), *Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans* (p. 226-237). Ames, Iowa: Blackwell Publishing Ltd.
- Kollias Jr, G. V., Thoen, C. O. et Fowler, M. E. (1982). Evaluation of comparative cervical tuberculin skin testing in cervids naturally exposed to mycobacteria. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 181(11), 1257-1262.
- Leeming, G. D. (1991). Practical aspects of Tb detection during processing of deer. *Publication Veterinary Continuing Education, Massey University*, 132, 239-243.
- Lees, V. W., Copeland, S. et Rousseau, P. (2003). Bovine tuberculosis in elk (*Cervus elaphus manitobensis*) near Riding Mountain National Park, Manitoba, from 1992 to 2002. *Canadian Veterinary Journal*, 44(10), 830-831.
- Lisle, G. W. d. (1993). Bovine tuberculosis - the New Zealand problem. *Proceedings of the New Zealand Grassland Association*, 55199(10).
- Liss, G. M., Wong, L., Kittle, D. C., Simor, A., Naus, M., Martiquet, P. et Misener, C. R. (1994). Occupational exposure to *Mycobacterium bovis* infection in deer and elk in Ontario. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne de Santé Publique*, 85(5), 326-329.
- LoBue, P. A., Enarson, D. A. et Thoen, C. O. (2010). Tuberculosis in humans and animals: an overview [Serialised article. Tuberculosis: a re-emerging disease in animals and humans. Number 1 in the series]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(9), 1075-1078.

- Lugton, I. W., Wilson, P. R., Morris, R. S. et Nugent, G. (1998). Epidemiology and pathogenesis of Mycobacterium bovis infection of red deer (Cervus elaphus) in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 46(4), 147-156.
- Lugton, I. W., Wilson, P. R., Morris, R. S. et Nugentt, G. (1998). Epidemiology and pathogenesis of mycobacferium bowis infection of red deer (cervus elaphus) in new zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 46(4), 147-156.
- Lyashchenko, K. P., Greenwald, R., Esfandiari, J., O'Brien, D. J., Schmitt, S. M., Palmer, M. V. et Waters, W. R. (2013). Rapid detection of serum antibody by dual-path platform VetTB assay in white-tailed deer infected with Mycobacterium bovis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 20(6), 907-911.
- Maddock, E. C. (1933). Studies on the Survival Time of the Bovine Tubercle Bacillus in Soil, Soil and Dung, in Dung and on Grass, with Experiments on the Preliminary Treatment of Infected Organic Matter and the Cultivation of the Organism. *Journal of Hygiene*, 33(1), 103-117.
- Martin-Hernando, M. P., Torres, M. J., Aznar, J., Negro, J. J., Gandia, A. et Gortazar, C. (2010). Distribution of lesions in red and fallow deer naturally infected with Mycobacterium bovis. *Journal of Comparative Pathology*, 142(1), 43-50.
- Matos, A. C., Dias, A. P., Morais, M., Figueira, L., Martins, M. H., Matos, M., . . . Coelho, A. C. (2015). Granuloma Coinfection with Mycobacterium bovis, Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, and Corynebacterium pseudotuberculosis in Five Hunted Red deer (Cervus elaphus) in Portugal. *Journal of Wildlife Diseases*, 51(3), 793-794.
- Menin, A., Fleith, R., Reck, C., Marlow, M., Fernandes, P., Pilati, C. et Bafica, A. (2013). Asymptomatic Cattle Naturally Infected with Mycobacterium bovis Present Exacerbated Tissue Pathology and Bacterial Dissemination.(Research Article). *PloS One*, 8(1), e53884.
- Miller, R., Kaneene, J. B., Fitzgerald, S. D. et Schmitt, S. M. (2003). Evaluation of the influence of supplemental feeding of white-tailed deer (Odocoileus virginianus) on the prevalence of

- bovine tuberculosis in the Michigan wild deer population. *Journal of Wildlife Diseases*, 39(1), 84-95.
- Ministère de la justice du Canada. (1990). L.C. 1990, ch. 21: Loi sur la santé des animaux. Repéré à <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/h-3.3/>
- Munroe, F. A., Dohoo, I. R., McNab, W. B. et Spangler, L. (1999). Risk factors for the between-herd spread of *Mycobacterium bovis* in Canadian cattle and cervids between 1985 and 1994. *Preventive Veterinary Medicine*, 41(2-3), 119-133.
- Nation, P. N., Fanning, E. A., Hopf, H. B. et Church, T. L. (1999). Observations on animal and human health during the outbreak of *Mycobacterium bovis* in game farm wapiti in Alberta. *Canadian Veterinary Journal*, 40(2), 113-117.
- Nishi, J. S., Shury, T. et Elkin, B. T. (2006). Wildlife reservoirs for bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in Canada: strategies for management and research. *Veterinary Microbiology*, 112(2/4), 325-338.
- Nolan, A. (1990). Diagnosis of TB in deer: problems of diagnosis and research attempting to overcome these problems. *Deer Farming*, 31, 35.
- Nuñez-Garcia, J., Downs, S. H., Parry, J. E., Abernethy, D. A., Broughan, J. M., Cameron, A. R., . . . Greiner, M. (2018). Meta-analyses of the sensitivity and specificity of ante-mortem and post-mortem diagnostic tests for bovine tuberculosis in the UK and Ireland. *Preventive Veterinary Medicine*, 153, 94-107.
- O'Reilly, L. M. et Daborn, C. J. (1995). The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle and Lung Disease*, 76 Suppl 1, 1-46.
- OIE (2015). *Terrestrial Manual. Bovine tuberculosis - Chapter 2.4.6*
- OIE (2018). *Terrestrial Manual. Bovine tuberculosis - Chapter 3.4.6* Repéré à http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.04.06_BOVINE_TB.pdf

- Palmer, M. V., Waters, W. R., Thacker, T. C., Stoffregen, W. C. et Thomsen, B. V. (2006). Experimentally induced infection of reindeer (*Rangifer tarandus*) with *Mycobacterium bovis*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(1), 52-60.
- Palmer, M. V., Waters, W. R. et Whipple, D. L. (2002). Milk containing *Mycobacterium bovis* as a source of infection for white-tailed deer fawns (*Odocoileus virginianus*). *Tuberculosis (Edinb)*, 82(4-5), 161-165.
- Palmer, M. V., Waters, W. R. et Whipple, D. L. (2003). Aerosol exposure of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) to *Mycobacterium bovis*. *Journal of Wildlife Diseases*, 39(4), 817-823.
- Palmer, M. V., Waters, W. R. et Whipple, D. L. (2004). Investigation of the transmission of *Mycobacterium bovis* from deer to cattle through indirect contact. *American Journal of Veterinary Research*, 65(11), 1483-1489.
- Palmer, M. V. et Whipple, D. L. (2006). Survival of *Mycobacterium bovis* on feedstuffs commonly used as supplemental feed for white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *Journal of Wildlife Diseases*, 42(4), 853-858.
- Palmer, M. V., Whipple, D. L. et Olsen, S. C. (1999). Development of a model of natural infection with *Mycobacterium bovis* in white-tailed deer. *Journal of Wildlife Diseases*, 35(3), 450-457.
- Palmer, M. V., Whipple, D. L., Payeur, J. B., Alt, D. P., Esch, K. J., Bruning-Fann, C. S. et Kaneene, J. B. (2000). Naturally occurring tuberculosis in white-tailed deer. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(12), 1921-1924.
- Palmer, M. V., Whipple, D. L. et Waters, W. R. (2001). Experimental deer-to-deer transmission of *Mycobacterium bovis*. *American Journal of Veterinary Research*, 62(5), 692-696.
- Phillips, C. J. C., Foster, C. R. W., Morris, P. A. et Teverson, R. (2003). The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. *Research in Veterinary Science*, 74(1), 1-15.

- Rhyan, J. C. et Saari, D. A. (1995). A comparative study of the histopathologic features of bovine tuberculosis in cattle, fallow deer (*Dama dama*), sika deer (*Cervus nippon*), and red deer and elk (*Cervus elaphus*). *Veterinary Pathology*, 32(3), 215-220.
- Robinson, R. A. et Essey, M. A. (1993). *Bovine tuberculosis in farmed Cervidae in the U.S.A.* Communication présentée Proceedings, 11th International Symposium of the World Association of Veterinary Food Hygienists, Bangkok, Thailand.
- Rodriguez-Morales, A. J. et Castañeda-Hernández, D. M. (2014). Bacteria: *Mycobacterium bovis*. Dans Y. Motarjemi (dir.), *Encyclopedia of Food Safety* (p. 468-475). Waltham: Academic Press.
- Selwyn, P. et Hathaway, S. (1990). A study of the prevalence and economic significance of diseases and defects of slaughtered farmed deer. *New Zealand Veterinary Journal*, 38(3), 94-97.
- Shittu, A., Clifton-Hadley, R. S., Ely, E. R., Upton, P. U. et Downs, S. H. (2013). Factors associated with bovine tuberculosis confirmation rates in suspect lesions found in cattle at routine slaughter in Great Britain, 2003–2008. *Preventive Veterinary Medicine*, 110(3–4), 395-404.
- Shury, T. K. et Bergeson, D. (2011). Lesion Distribution and Epidemiology of *Mycobacterium bovis* in Elk and White-Tailed Deer in South-Western Manitoba, Canada. *Veterinary Medicine International*, 2011, 591980.
- Sorensen, A. L., Nagai, S., Houen, G., Andersen, P. et Andersen, A. B. (1995). Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, 63(5), 1710-1717.
- Spraker, T. R. (2005). Diseases of free-ranging and captive North American cervids. *Proceedings of the North American Veterinary Conference Large Animal*, 19, 326-330.
- Stärk, K. D. C., Salman, M., Tempelman, Y. et Kihm, U. (2002). A review of approaches to quality assurance of veterinary systems for health-status certification. *Preventive Veterinary Medicine*, 56(2), 129-140.

- Steffen, D. J., Oates, D. W., Sterner, M. C. et Cooper, V. L. (1999). Absence of tuberculosis in free-ranging deer in Nebraska. *Journal of Wildlife Diseases*, 35(1), 105-107.
- Stuart, F. A., Manser, P. A. et McIntosh, F. G. (1988). Tuberculosis in imported red deer (*Cervus elaphus*). *Veterinary Record*, 122(21), 508-511.
- The Center for Food Security & Public Health. (2007). Bovine Tuberculosis. Repéré à www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine_tuberculosis.pdf
- Toen, C. O., Barletta, R. G., Steele, J. H. et Gilsdorf, M. J. (2008). Pathogenesis of *Mycobacterium Bovis* (*Mycobacterium Bovis Infection in Animals and Humans* (p. 18-33): Blackwell Publishing Ltd.
- Toen, C. O., Quinn, W. J., Miller, L. D., Stackhouse, L. L., Newcomb, B. F. et Ferrell, J. M. (1992). *Mycobacterium bovis* infection in North American elk (*Cervus elaphus*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 4(4), 423-427.
- United States Department of Agriculture. (2011). Guidelines for Surveillance of Bovine Tuberculosis in Wildlife. Repéré à https://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/tuberculosis/downloads/wildlife_tb_surv_manual.pdf
- Waters, W. R., Stevens, G. E., Schoenbaum, M. A., Orloski, K. A., Robbe-Austerman, S., Harris, N. B., . . . Lyashchenko, K. P. (2011). Bovine tuberculosis in a nebraska herd of farmed elk and fallow deer: a failure of the tuberculin skin test and opportunities for serodiagnosis. *Veterinary Medicine International*, 2011, 953985.
- Waters, W. R., Vordermeier, H. M., Rhodes, S., Khatri, B., Palmer, M. V., Maggioli, M. F., . . . Lyashchenko, K. P. (2017). Potential for rapid antibody detection to identify tuberculous cattle with non-reactive tuberculin skin test results. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 164.
- Whiting, T. L. et Tessaro, S. V. (1994). An abattoir study of tuberculosis in a herd of farmed elk. *Canadian Veterinary Journal*, 35(8), 497-501.

Wood, P. R., Ripper, J., Radford, A. J., Bundesen, P. G., Rylatt, D. B., Cottis, L. E., . . . Plackett, P. (1988). Production and Characterization of Monoclonal Antibodies Specific for *Mycobacterium bovis*. *Microbiology*, 134(9), 2599-2604.

Zanini, M. S., Moreira, E. C., Lopes, M. T., Mota, P. et Salas, C. E. (1998). Detection of *Mycobacterium bovis* in Milk by Polymerase Chain Reaction. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 45(1-10), 473-479.