

**HIPRA**



# Application du concept DIVA à la BVD

RTB Volcan de Lemptegy

Loïc BERNARD DMV

Technical Marketing Manager Ruminants

2 et 3 juin 2026

**HIPRA**

**Vaccin marqueur (DIVA)**



# Vaccin marqueur (DIVA)

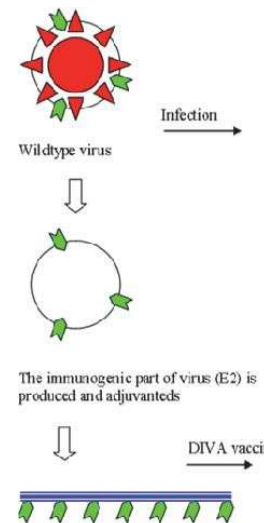
## Differentiation of Infected from Vaccinated Animals

Exemples:  
Aujeszky  
IBR

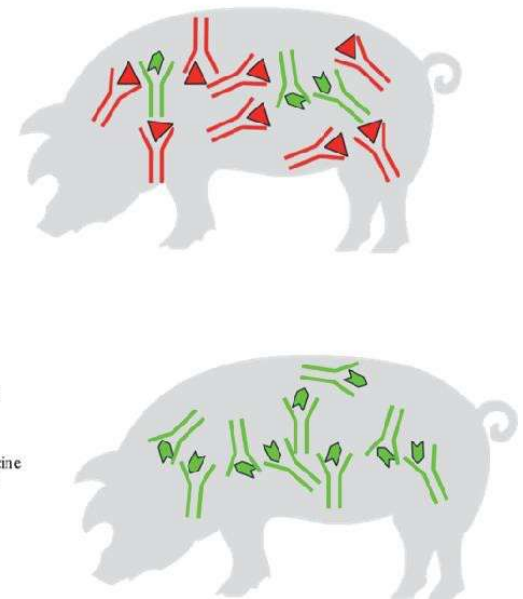


Souche IBR avec une délétion dans le gène de la glycoprotéine E (gE)

A: CSF DIVA vaccine

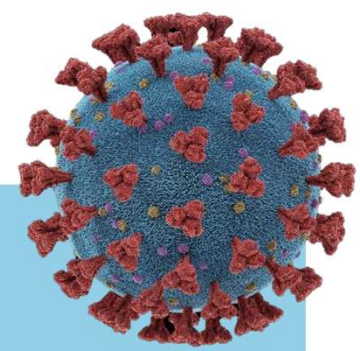


B: Immune response of the pig



Peste Porcine Classique  
Protéine E2 du virus PPC

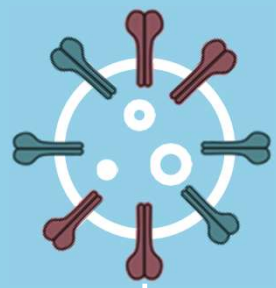
# Exemple de marqueur IBR



gB



• gE

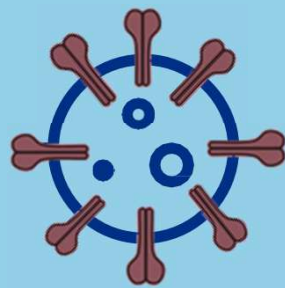


Virus de type sauvage  
(et les vaccins ordinaires)



Anticorps  
spécifiques

gB+  
gE+



Vaccin  
marqueur  
(DIVA)



Anticorps  
spécifiques

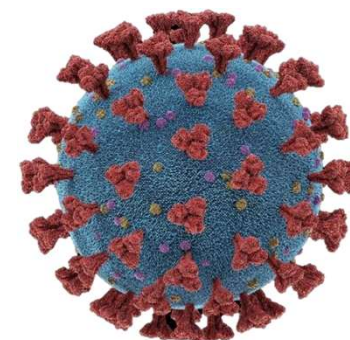
gB+  
gE-

## Exemple de marqueur IBR

Sérologie gB/gE



Situation sur le terrain	gB	gE
Non infecté Non vacciné	Neg.	Neg.
Non infecté Vacciné (marqueur)	Pos.	Neg.
Infecté	Pos.	Pos.



**HIPRA**

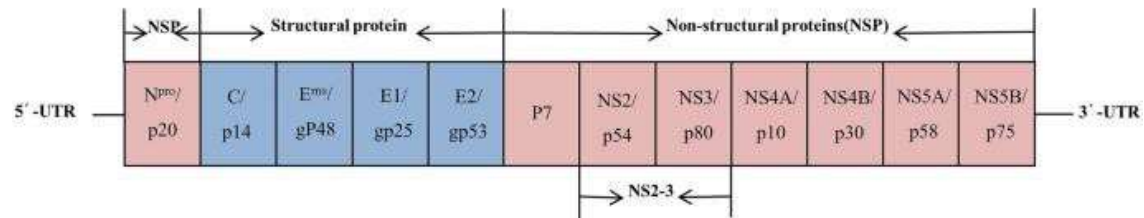
# **DIVENCE**

**Le nouveau DIVA-BVD**



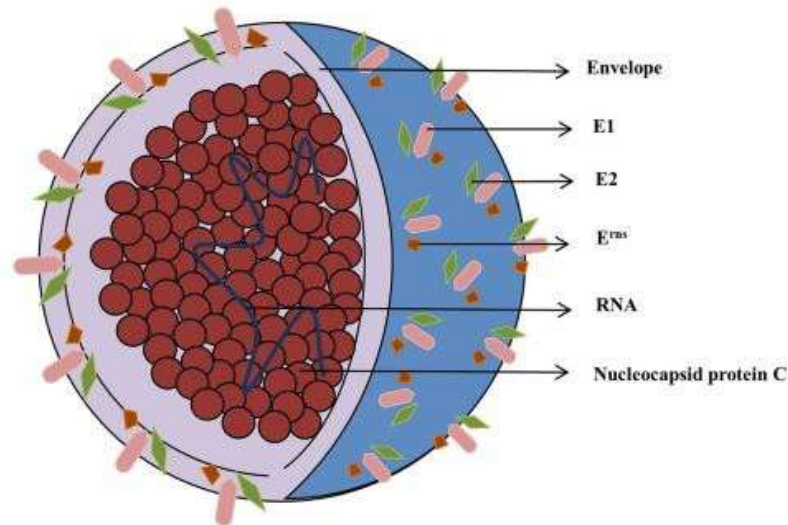
# BVD Virus

**a**



**NS2, NS3 sont des protéines non structurales du virus, qui sont impliquées dans la réplication, la transcription et la traduction virale**

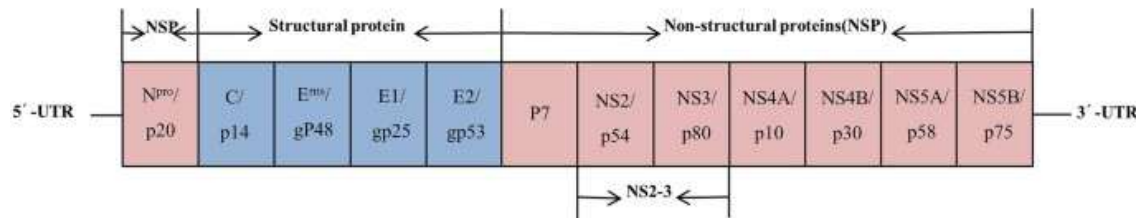
**b**



La protéine C et les glycoprotéines d'enveloppe (E<sup>pro</sup>, E1 et E2) sont des protéines structurales du virus, qui peuvent se combiner avec l'ARN génomique et les bicouches lipidiques pour former des particules virales

# HIPRA BVD Virus

a



- NS3 (P80) produit lors de la réplication
- Les anticorps contre P80 diminuent rapidement
- Utilisé pour surveiller la circulation du BVDV,
- Limitations importantes

Booth and Brownlie *BMC Veterinary Research* (2016) 12:177  
DOI 10.1186/s12917-016-0797-2

BMC Veterinary Research

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Comparison of bulk milk antibody and youngstock serology screening for determining herd status for Diarrhoea Virus

Richard E. Booth<sup>†</sup> and Joe Brownlie



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
ScienceDirect

Vaccine 25 (2007) 6140–6145

Evaluation of the induction of NS3 specific IgG using a commercial inactivated BVDV in immunization and challenge

B. Makoschey<sup>a,\*</sup>, D. Sonnemans<sup>b</sup>, J. Muñoz Bielsa<sup>c</sup>, M. Mars<sup>c</sup>, L. Santos<sup>d</sup>, M. Álvarez<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Intervet International, Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, The Netherlands

<sup>b</sup> Intervet International, Boxmeer, The Netherlands

<sup>c</sup> Animal Health Service, Deventer, The Netherlands

<sup>d</sup> Intervet Laboratories SA, Salamanca, Spain

<sup>e</sup> Animal Health Department, University of Leon, Spain

Received 11 August 2006; received in revised form 18 January 2007; accepted 29 January 2007

Available online 16 February 2007

The Veterinary Journal 199 (2014) 424–428

Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tvj](http://www.elsevier.com/locate/tvj)



Evaluation of long-term antibody responses to two inactivated bovine viral diarrhoea virus (BVDV) vaccines

Ana M. González<sup>a</sup>, Ignacio Arnaiz<sup>b</sup>, Eduardo Yus<sup>c</sup>, Carmen Eiras<sup>b</sup>, María Sanjuán<sup>c</sup>, Francisco J. Diéguez<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup>ADSG Vacasan, Sobreira-Fornás s/n, 27500 Chantada, Spain

<sup>b</sup>Laboratorio de Sanidad y Producción Animal de Galicia (LASAPAGA), Av. Madrid 77, 27002 Lugo, Spain

<sup>c</sup>Unidad de Epidemiología y Sanidad Animal del Instituto de Investigación y Análisis Alimentarios, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, Campus Universitario s/n, 27002 Lugo, Spain

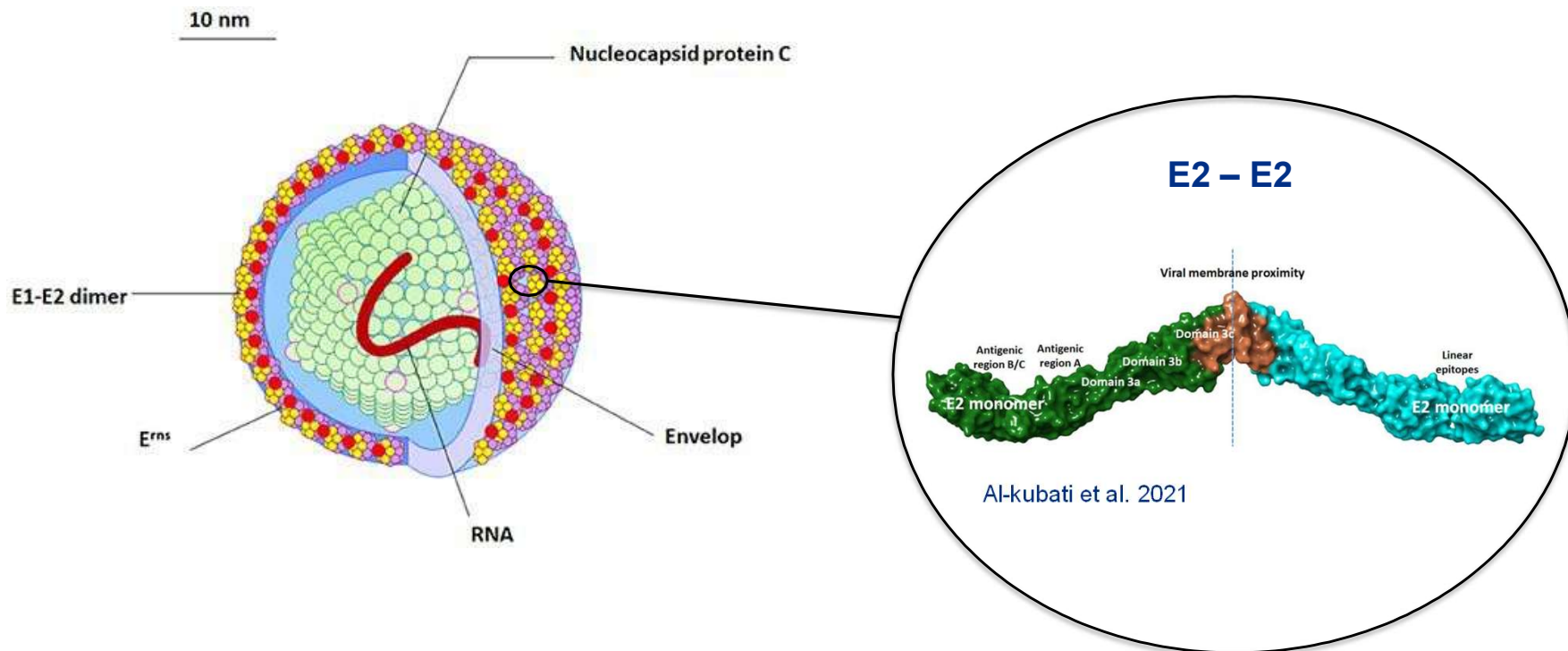
<sup>d</sup>Departamento de Anatomía y Producción Animal, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, Campus Universitario s/n, 27002 Lugo, Spain



# BVD Virus

La surface du BVDV est principalement constituée d'homodimères E2-E2 et d'hétérodimères E1-E2

La fonction principale de la glycoprotéine E2 est l'attachement à la cellule hôte



# E2 Protéine recombinante



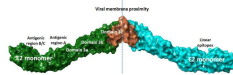
Culture cellulaire

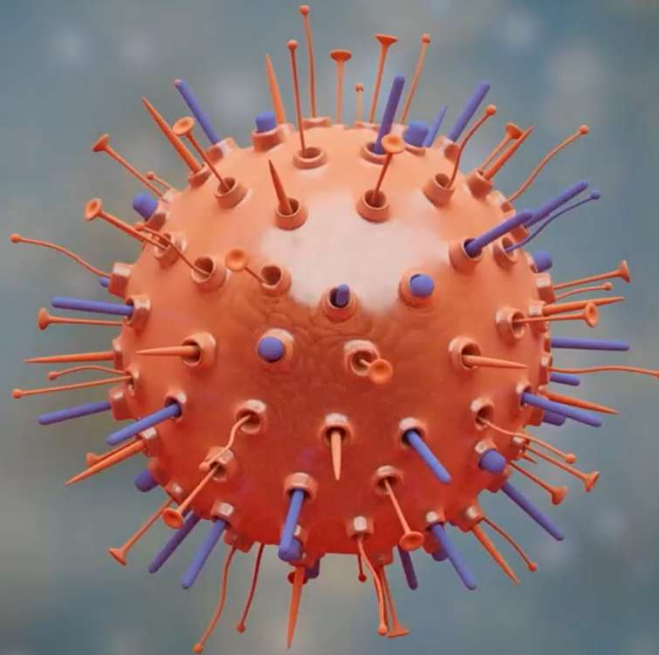


Purification E2

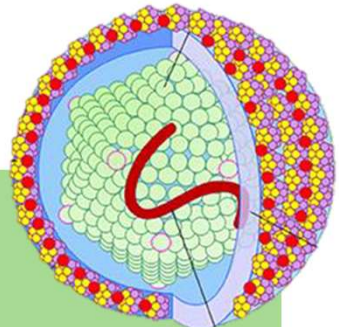


Formulation du vaccin





HIPRA DIVA-BVD



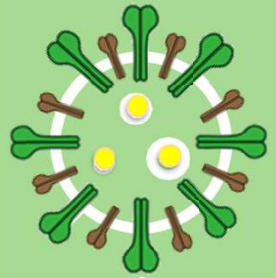
• E2



• E1



• NS3 (p80)



Virus de type sauvage  
(et les vaccins ordinaires)

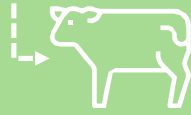


Anticorps spécifiques

E2+  
p80+ E1+



Vaccin  
marqueur  
(DIVA)



Anticorps spécifiques

E2+  
P80- E1-

Vaccin marqueur avec l'antigène E2








Sérologie P80 (NS3)



Situation sur le terrain	Total Ab	p80
Non infecté Non vacciné	Neg.	Neg.
Non infecté Vacciné (marqueur)	Pos.	Neg.
Infecté / Vacciné (ordinaire)	Pos.	Pos.

Positif pour toutes les protéines BVDV (P80, Erns, E2...)

# DIVA-BVD Situations de terrain

		Total Ab	p80
Non infecté		Neg.	Neg.
Infecté / vaccin vivant	 + 	Pos.	Pos.
Vacciné (inactivé)	 + 	Pos.	Neg. Pos.
Vacciné (marqueur)	 + 	Pos.	Neg.



Virus BVDV / Vaccin classique



Vaccin DIVA



Article

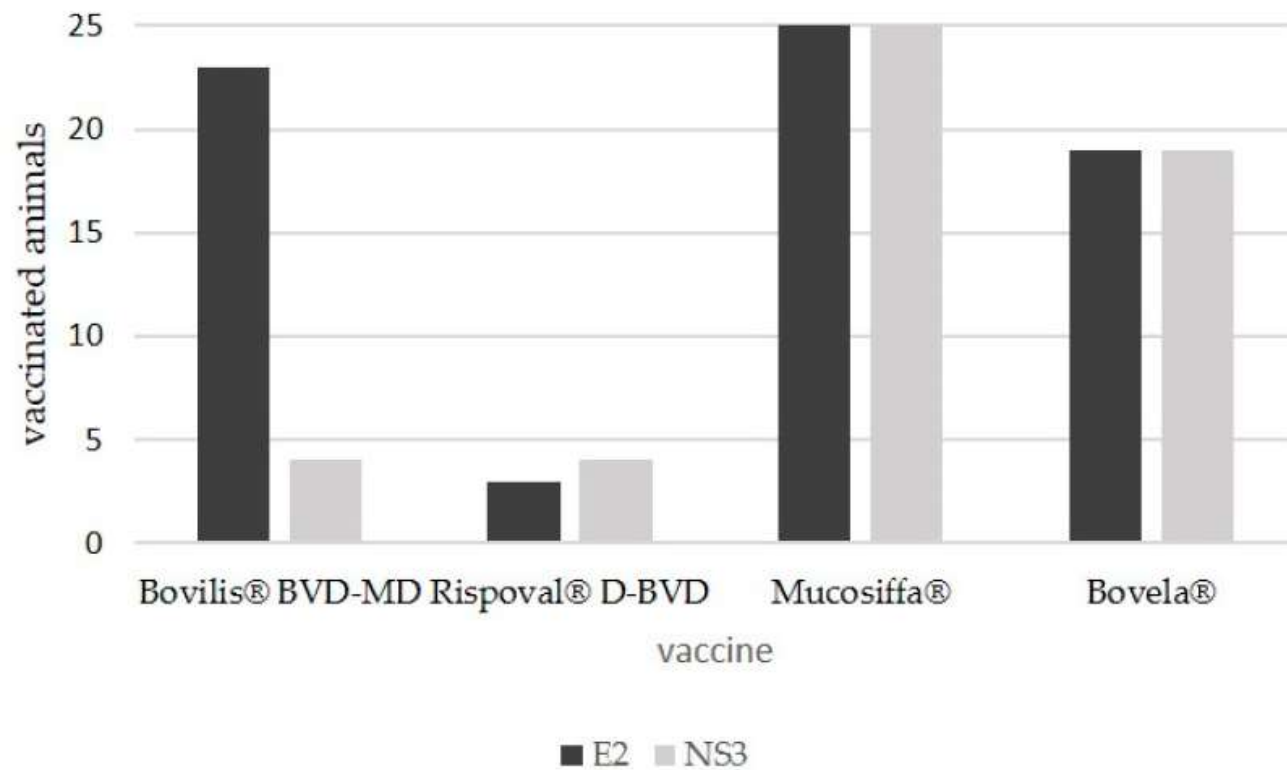
## Cross-Reactivity Antibody Response after Vaccination with Modified Live and Killed Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVD) Vaccines

Enrica Sozzi <sup>1,\*</sup>, Cecilia Righi <sup>2</sup>, Massimo Boldini <sup>1</sup>, Moira Bazzucchi <sup>2</sup>, Giulia Pezzoni <sup>1</sup>, Matteo Gradassi <sup>1</sup>, Stefano Petrini <sup>2</sup>, Davide Lelli <sup>1</sup>, Giordano Ventura <sup>1</sup>, Ilaria Pierini <sup>2</sup>, Ana Moreno <sup>1</sup>, Emiliana Brocchi <sup>1</sup>, Antonio Lavazza <sup>1</sup> and Gian Mario De Mia <sup>2</sup>

Vaccine	Strain	Subgenotype	Inactivated/Live Modified	Vaccination Schedule
Bovilis <sup>®</sup> BVD-MD	C86	1a	Inactivated	Twice at an interval of 1 month
Rispoval <sup>®</sup> D-BVD	RIT4350	1b	Live modified	Twice at an interval of 1 month
Mucosiffa <sup>®</sup>	C24V	1a	Live modified	Once
Bovela <sup>®</sup>	KE-9	1b	Live modified	Once

25 génisses d'un an dans chaque groupe préalablement testées antigènes et anticorps négatifs

## Etude italienne 2020

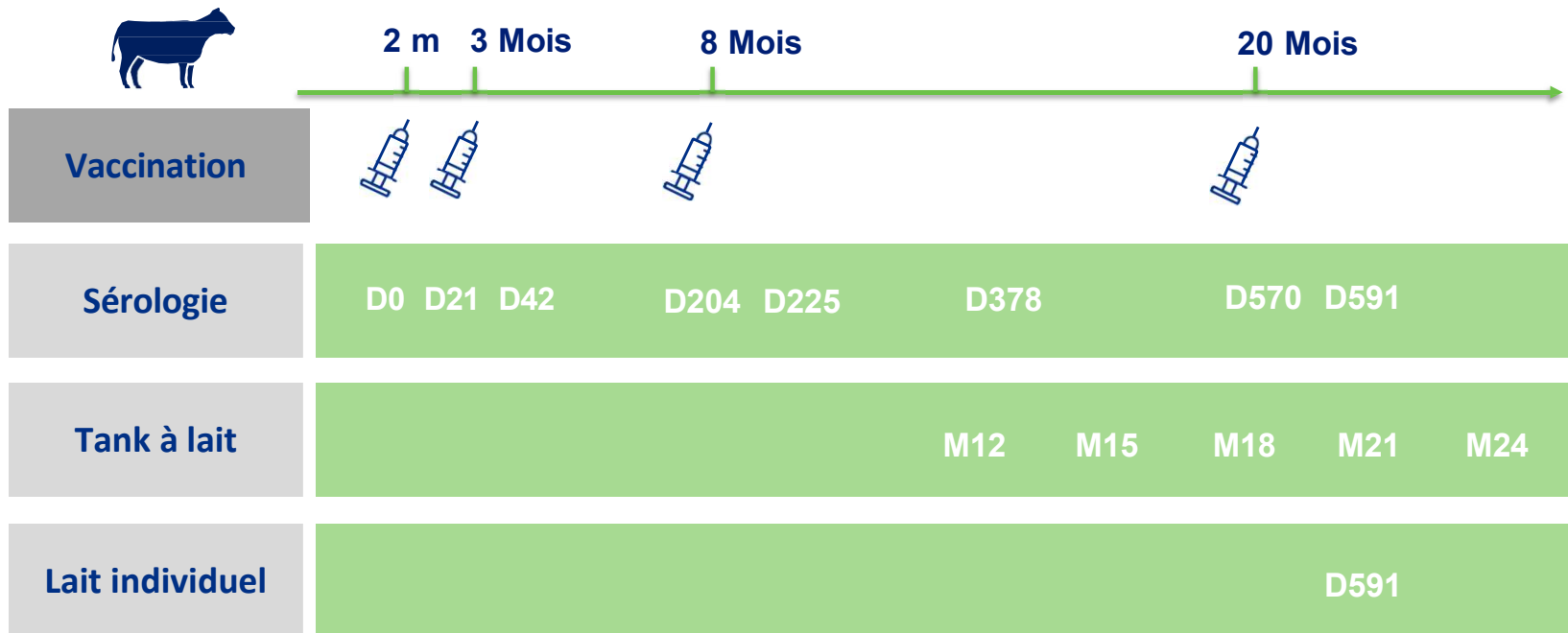


**Figure 2.** Frequency distribution of vaccinated animals tested positive for bovine viral diarrhoea virus (BVDV) structural (E2) and non-structural (NS3) proteins.

25 génisses d'un an dans chaque groupe préalablement testées antigènes et anticorps négatifs

# Exemple d'essai sur le terrain de DIVA-BVD

(Peer Review)



<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.08.06.606756v1>

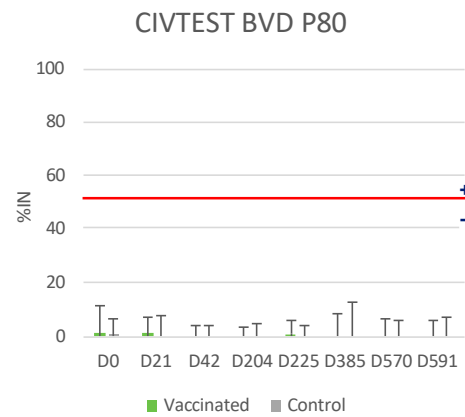
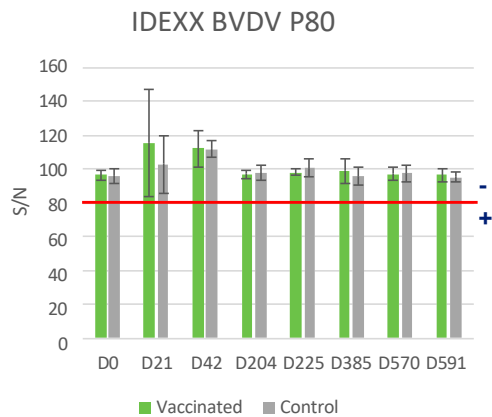
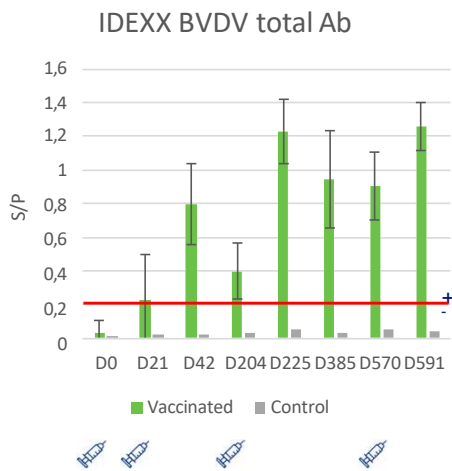
# Exemple d'essai sur le terrain de DIVA-BVD

Non infecté  
Vacciné (marqueur)

Total Ab  
Pos.

p80  
Neg.

Sérologie



# Exemple d'essai sur le terrain de DIVA-BVD

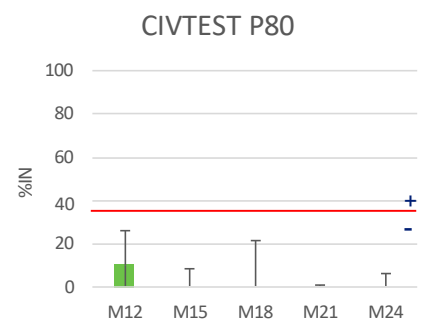
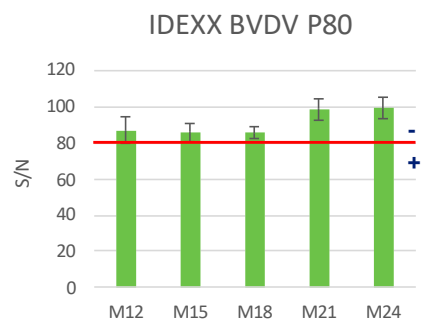
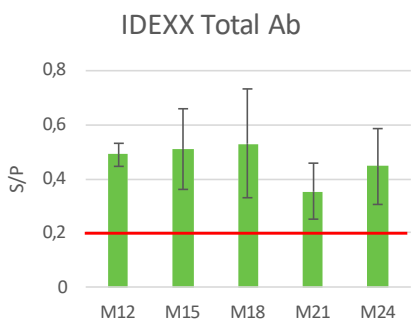
Non infecté  
Vacciné (marqueur)

Total Ab  
Pos.

p80  
Neg.



Tank à lait



Ces valeurs P80 indiquent une prévalence d'animaux positifs dans le troupeau <10 %

# Exemple d'essai sur le terrain de DIVA-BVD

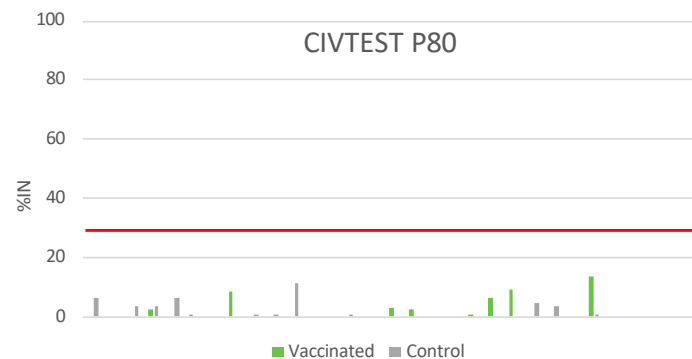
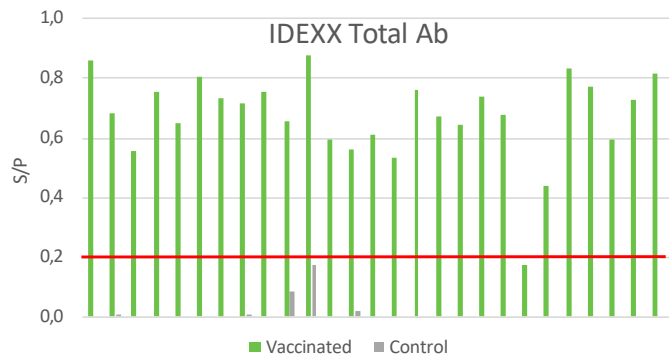
Non infecté  
Vacciné (marqueur)

Total Ab  
Pos.

p80  
Neg.

Lait individuel

27 échantillons de  
lait/groupe D591 (21 jours  
après le rappel)



Ces valeurs P80 indiquent une prévalence d'animaux positifs dans le troupeau <10 %

HIPRA

# DIVENCE

L'avenir n'est pas une fatalité, mais un résultat

**DIVENCE**  
PENTA

IBR vivant Marker double délété gE et tk, BVDV-1 Marker, BVDV-2 Marker, BRSV vivant et PI3 inactivé

**DIVENCE**  
TETRA

BVDV-1 Marker, BVDV-2 Marker, BRSV vivant et PI3 inactivé

HIPRA

# DIVENCE

## Indications

BRSV et PI-3 : réduction de l'excrétion virale, l'hyperthermie, les signes cliniques et les lésions pulmonaires

**DIVENCE**  
PENTA

**DIVENCE**  
TETRA

BVDV : réduction de la virémie, l'hyperthermie et la leucopénie dues au BVDV-1 et au BVDV-2 et l'excrétion virale due au BVDV-2

**DIVENCE**  
PENTA

**DIVENCE**  
TETRA

Immunisation active des génisses et vaches pour diminuer la naissance de veaux infectés permanents et l'infection transplacentaire par le BVDV (de type 1 et 2).

**DIVENCE**  
PENTA

**DIVENCE**  
TETRA

BoHV-1 : réduction de l'excrétion virale, l'hyperthermie et les signes cliniques d'IBR (rhinotrachéite infectieuse bovine).

**DIVENCE**  
PENTA

HIPRA

# MULTIVALENT

HIPRA  
DIVENCE

**DIVENCE**  
PENTA



**DIVENCE**  
TETRA



**Disponibles en 5 et 20 doses**

# PROTOCOLES

**DIVENCE**  
PENTA



**DIVENCE**  
TETRA



La protection d'infection transplacentaire du BVDV (type 1 et 2) est assurée 3 semaines après la fin du schéma de revaccination.

HIPRA

# PROTOCOLE

HIPRA  
DIVENCE

DIVENCE  
PENTA



La protection d'infection transplacentaire du BVDV (type 1 et 2) est assurée 3 semaines après la fin du schéma de revaccination.

# PROTOCOLE

**DIVENCE**  
TETRA



La protection d'infection transplacentaire du BVDV (type 1 et 2) est assurée 3 semaines après la fin du schéma de revaccination.

## Divence nouveau DIVA-BVD



Vaccin à base d'une protéine  
Recombinante

Cet antigène protéique purifié ne  
peut ni se répliquer, ni provoquer  
la BVD



DIVA : Différencier les animaux  
infectés des animaux vaccinés

Des résultats sérologiques P80 interprétables



Une nouvelle opportunité

Nouvel outil de diagnostic pour la  
surveillance de la BVD

HIPRA

**DIVENCE**  
**PENTA**

**Mentions légales:**

**DIVENCE® PENTA** lyophilisat et solvant pour émulsion injectable pour bovins. **COMPOSITION** : Chaque dose de 2 mL contient : Substance active : Virus respiratoire syncytial bovin (BRSV) vivant atténué, souche Lym-56 105,2 - 106,5 DIC50\*Herpèsvirus bovin de type 1 (BoHV-1) vivant à double délétion dans les gènes codant pour gE- et tk-, souche CEDDEL 106,3 - 107,6 DIC50\*Virus para-influenza bovin inactivé de type 3 (PI-3), souche SF4 ≥ 206,2 UE\*\*Protéine recombinante E2 du virus de la diarrhée virale bovine de type 1 (BVDV-1) ≥ 31,6 UE\*\* Protéine recombinante E2 du virus de la diarrhée virale bovine de type 2 (BVDV-2) ≥ 21,0 UE\*\*gE-: délétion de la glycoprotéine E ; tk- : délétion de la thymidine kinase E2 : glycoprotéine de structure E2 \* Dose infectieuse en culture cellulaire 50 % \*\* Unités ELISA. Adjuvant : Montanide IMS. **INDICATIONS** : Immunisation active des bovins à partir de l'âge de 10 semaines : BRSV et PI-3 : pour réduire l'excrétion virale, l'hyperthermie, les signes cliniques et les lésions pulmonaires. BoHV-1 : pour réduire l'excrétion virale, l'hyperthermie et les signes cliniques d'IBR (rhinotrachéite infectieuse bovine). BVDV : pour réduire la virémie, l'hyperthermie et la leucopénie dues au BVDV-1 et au BVDV-2 et l'excrétion virale due au BVDV-2. Immunisation active des génisses et vaches pour diminuer la naissance de veaux infectés permanents et l'infection transplacentaire par le BVDV (de type 1 et 2). **DÉBUT DE L'IMMUNITÉ** : 3 semaines après la fin du schéma de primo-vaccination. La protection d'infection transplacentaire du BVDV (type 1 et 2) est assurée 3 semaines après la fin du schéma de revaccination. **DURÉE DE L'IMMUNITÉ** : 6 mois après la fin du schéma de primo-vaccination. 1 an après la fin du schéma de revaccination. **CONTRE-INDICATIONS** : Aucune. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) : Inflammation au site d'injection (une inflammation transitoire légère à modérée au site d'injection (jusqu'à 14 cm de diamètre) peut être observée, dont le diamètre diminue rapidement dans les 2 jours et diminue dans les 2 semaines sans traitement), augmentation de la température (une augmentation de la température (augmentation moyenne de 1,7°C, et jusqu'à 2,4°C pour un animal seul) peut se produire après la vaccination. Cette légère augmentation disparaît spontanément dans les 3 jours). Peu fréquent (1 à 10 animaux / 1 000 animaux traités) : Réaction de type anaphylactique (en cas de réactions de type anaphylactique, un traitement symptomatique approprié doit être administré).

**PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI** : Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles : Sans objet. Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux : pour l'utilisateur : Ce médicament vétérinaire contient de l'huile minérale. L'(auto-)injection accidentelle peut provoquer de fortes douleurs et un gonflement, notamment en cas d'(auto-)injection dans une articulation ou un doigt de la main, et, dans de rares cas, conduire à la perte de ce doigt si un examen médical n'est pas effectué rapidement. En cas d'(auto-)injection accidentelle, même en quantité minimale, demander immédiatement conseil à un médecin et lui montrer la notice. **TEMPS D'ATTENTE** : Zéro jour. À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/2/24/307/001-003. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda la Selva, 135. 17170 Amer (Girona) Espagne. Tél.: (+34) 972430660. REPRÉSENTANT LOCAL : HIPRA FRANCE, S.A.S., 7 Rue Roland Garros, Bâtiment H Parc Du Bois Cesbron, 44700 Orvault, France. Tél.: (+33) (0) 02 5180 7791. CONDITIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE : Médicament vétérinaire sur ordonnance. RÉSERVÉ À UN USAGE VÉTÉRINAIRE. UTILISEZ LES MÉDICAMENTS DE FAÇON RESPONSABLE.

**AP 2024/4176.**

HIPRA

**DIVENCE**  
**TETRA**

### Mentions légales:

**DIVENCE® TETRA** lyophilisat et solvant pour émulsion injectable pour bovins. **COMPOSITION** : Chaque dose de 2 mL contient : Substance active : Virus respiratoire syncytial bovin (BRSV) vivant atténué, souche Lym-56 105,2 - 106,5 DIC50\*Virus para-influenza bovin inactivé de type 3 (PI-3), souche SF4 ≥ 206,2 UE\*\*Protéine recombinante E2 du virus de la diarrhée virale bovine de type 1 (BVDV-1) ≥ 31,6 UE\*\* Protéine recombinante E2 du virus de la diarrhée virale bovine de type 2 (BVDV-2) ≥ 21,0 UE E2 : glycoprotéine de structure E2 \* Dose infectieuse en culture cellulaire 50 % \*\* Unités ELISA. Adjuvant : Montanide IMS. **INDICATIONS** : Immunisation active des bovins à partir de l'âge de 10 semaines : BRSV et PI-3 : pour réduire l'excrétion virale, l'hyperthermie, les signes cliniques et les lésions pulmonaires. BVDV : pour réduire la virémie, l'hyperthermie et la leucopénie dues au BVDV-1 et au BVDV-2 et l'excrétion virale due au BVDV-2. Immunisation active des génisses et vaches pour diminuer la naissance de veaux infectés permanents et l'infection transplacentaire par le BVDV (de type 1 et 2). **DÉBUT DE L'IMMUNITÉ** : 3 semaines après la fin du schéma de primo-vaccination. La protection d'infection transplacentaire du BVDV (type 1 et 2) est assurée 3 semaines après la fin du schéma de revaccination. **DURÉE DE L'IMMUNITÉ** : 6 mois après la fin du schéma de primo-vaccination. 1 an après la fin du schéma de revaccination. **CONTRE-INDICATIONS** : Aucune. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) : Inflammation au site d'injection (une inflammation transitoire légère à modérée au site d'injection (jusqu'à 14 cm de diamètre) peut être observée, dont le diamètre diminue rapidement dans les 2 jours et diminue dans les 2 semaines sans traitement), augmentation de la température (une augmentation de la température (augmentation moyenne de 1,7°C, et jusqu'à 2,4°C pour un animal seul) peut se produire après la vaccination. Cette légère augmentation disparaît spontanément dans les 3 jours). Peu fréquent (1 à 10 animaux / 1 000 animaux traités) : Réaction de type anaphylactique (en cas de réactions de type anaphylactique, un traitement symptomatique approprié doit être administré).

**PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI** : Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles : Sans objet. Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux : pour l'utilisateur : Ce médicament vétérinaire contient de l'huile minérale. L'(auto-)injection accidentelle peut provoquer de fortes douleurs et un gonflement, notamment en cas d'(auto-)injection dans une articulation ou un doigt de la main, et, dans de rares cas, conduire à la perte de ce doigt si un examen médical n'est pas effectué rapidement. En cas d'(auto-)injection accidentelle, même en quantité minime, demander immédiatement conseil à un médecin et lui montrer la notice. **TEMPS D'ATTENTE** : Zéro jour. À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/2/24/310/001-003. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda la Selva, 135. 17170 Amer (Girona) Espagne. Tél.: (+34) 972430660. REPRÉSENTANT LOCAL : HIPRA FRANCE, S.A.S., 7 Rue Roland Garros, Bâtiment H Parc Du Bois Cesbron, 44700 Orvault, France. Tél.: (+33) (0) 02 5180 7791. CONDITIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE : Médicament vétérinaire sur ordonnance. RÉSERVÉ À UN USAGE VÉTÉRINAIRE. UTILISEZ LES MÉDICAMENTS DE FAÇON RESPONSABLE.

AP 2024/4176.

1. Chi S, Chen S, Jia W, He Y, Ren L, Weng X Non-structural proteins of bovine viral diarrhoea virus (2022) *Virus Genes* 58:491–500 <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01914-8>
2. Booth R, Brownlie J (2016) Comparison of bulk milk antibody and youngstock serology screens for determining herd status for Bovine Viral Diarrhoea Virus ; *BMC Veterinary Research* 12:177 <https://doi.org/10.1007/10.1186/s12917-016-0797-2>
3. Makoschey B , Sonnemans D, Muñoz Bielsa J, Franken P, Mars M, Santos L, Alvarez M (2007) Evaluation of the induction of NS3 specific BVDV antibodies using a commercial inactivated BVDV vaccine in immunization and challenge trials ; *Vaccines* 10;25(32):6140-5 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.110>
4. González AM, Arnaiz I, Yus E, Eiras C, Sanjuán M, Diéguez F (2014) Evaluation of long-term antibody responses to two inactivated bovine viral diarrhoea virus (BVDV) vaccines ; *The Veterinary Journal* 199 424–428 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.12.005>
5. Al-Kubati AAG, Hussen J, Kandeel M, Al-Mubarak AIA and Hemida MG (2021) Recent Advances on the Bovine Viral Diarrhoea Virus Molecular Pathogenesis, Immune Response, and Vaccines Development. *Front. Vet. Sci.* 8:665128. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.665128>

# HIPRA

Building Immunity  
for a Healthier World