



HAL
open science

Modéliser les dynamiques épidémiques avec priming immunitaire au sein des mélanges variétaux

Pauline Clin

► **To cite this version:**

Pauline Clin. Modéliser les dynamiques épidémiques avec priming immunitaire au sein des mélanges variétaux. Sciences agricoles. Agrocampus Ouest, 2022. Français. NNT : 2022NSARD100 . tel-04060524

HAL Id: tel-04060524

<https://theses.hal.science/tel-04060524v1>

Submitted on 6 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT DE

L'INSTITUT NATIONAL D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
POUR L'AGRICULTURE, L'ALIMENTATION ET
L'ENVIRONNEMENT - ECOLE INTERNE AGROCAMPUS OUEST

ÉCOLE DOCTORALE N° 600
Écologie, Géosciences, Agronomie et Alimentation
Spécialité : *Modélisation en écologie, géosciences,
agronomie et alimentation*

Par

Pauline Clin

**Modéliser les dynamiques épidémiques avec *priming* immunitaire
au sein de mélanges variétaux**

Thèse présentée et soutenue à Institut Agro Rennes, le Vendredi 16 décembre 2022
Unité de recherche : Institut de génétique, environnement et protection des plantes (IGEPP)
Thèse N° : D-100 2022-31.

Rapporteurs avant soutenance :

Sylvain Gandon Directeur de recherche CNRS, UMR CEFE, Montpellier
Samuel Soubeyrand Directeur de recherche INRAE, UMR BioSP, Avignon

Composition du Jury :

Président : Yannick Outreman Professeur, Institut Agro Rennes-Angers, Rennes
Examineurs : Pauline Ezanno Directrice de recherche INRAE, UMR BIOEPAR, Nantes
 Virginie Ravigné Chercheuse CIRAD, UMR PHIM, Montpellier
 Sylvain Gandon Directeur de recherche CNRS, UMR CEFE, Montpellier
 Samuel Soubeyrand Directeur de recherche INRAE, UMR BioSP, Avignon
Dir. de thèse : Frédéric Hamelin Maître de conférences Institut Agro Rennes-Angers, UMR IGEPP, Rennes

Invité(s) :

Co-dir. de thèse : Didier Andrivon Directeur de recherche INRAE, UMR IGEPP, Rennes
Co-encadrant : Ludovic Mailleret Directeur de recherche INRAE, UMR ISA, Sophia Antipolis
Collaborateur : Frédéric Grognard Chargé de recherche Inria, équipe BIOCORE, Sophia Antipolis

« Single-crop farming does not take advantage of the principles by which nature works; it is agriculture as an engineer might conceive it to be. Nature has introduced great variety into landscape, but man has displayed a passion for simplifying it. »

Rachel Carson - Silent Spring - 1962

à Théo

REMERCIEMENTS

Ma thèse a commencé deux mois avant le début de la pandémie du Covid-19. Évidemment, tout ne s'est pas déroulé comme j'avais pu l'imaginer à cause des différentes mesures sanitaires et des confinements à répétition. Le groupe de doctorants dans lequel je me voyais évoluer ne s'est pas formé. Et pourtant, malgré cet isolement imposé, je me suis étonnée d'avancer aussi bien dans mon projet et d'y prendre autant de plaisir.

J'aimerais commencer par remercier **Frédéric Hamelin**, mon directeur de thèse, **Didier Andrivon**, mon co-directeur, **Ludovic Mailleret**, mon co-encadrant, et **Frédéric Grognard**, mon collaborateur. Je vous suis très reconnaissante de l'encadrement que vous m'avez offert. Je me sens extrêmement chanceuse d'avoir pu échanger avec vous avec autant de régularité et de bienveillance.

Frédéric H, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en acceptant ma candidature pour le master MODE à quelques jours de la rentrée, de m'avoir prise en stage et de m'avoir un peu plus transmis le goût de la modélisation et des maths. Faire une thèse était quelque chose que je n'envisageais absolument pas, mais l'idée de continuer de faire de la science ensemble m'a finalement convaincue. J'ai mis un certain temps, mais j'ai accepté de me lancer dans ce projet. Encore merci d'avoir cru en moi. C'était une expérience très riche. Merci pour tout cet apprentissage. **Didier**, merci pour nos longues discussions, tes remarques toujours pertinentes et tes histoires sur les pommes de terre. **Ludovic**, merci pour tes conseils, tes recommandations (Linux fait parti de mon quotidien maintenant) et ton aide pour apprendre de nouveaux langages de programmation. Grâce à toi, j'ai également pu participer à mon premier congrès international en présentiel, à Heidelberg, en Allemagne, où j'ai été très bien entourée (merci à **Suzanne**, **Clotilde** et **Marine**). Merci à **Frédéric G**, que j'ai rencontré pendant mon stage de M2 et avec qui je collabore depuis le début de la thèse. Merci de m'avoir fait progresser en mathématiques et d'avoir pris le temps de m'expliquer beaucoup de notions. Merci pour les échanges et les discussions sur mes travaux, mes présentations. Merci pour ton accueil lors de mes séjours à Sophia Antipolis.

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres de mon jury de thèse **Sylvain Gandon** et **Samuel Soubeyrand**, rapporteurs de la thèse, ainsi que **Pauline Ezanno** et **Virginie Ravigné**, examinatrices. Je vous remercie pour le temps que vous m'accordez et l'intérêt que vous portez à mes travaux.

Merci à **Florence Val**, enseignante chercheuse et membre de mon comité de thèse, d'avoir fait partie de ce projet. Merci pour nos discussions et toutes les connaissances que tu m'as apportées en phytopathologie. Après la longue période de télétravail que nous avons traversée, il était compliqué de revenir au bureau et de retrouver les couloirs de l'UP, souvent vides. Tu as réussi à m'encourager et à me motiver à revenir. C'était un réel plaisir de pouvoir travailler et échanger avec toi! Ta bonne humeur, ton enthousiasme et ton optimisme vont me manquer.

J'aimerais également remercier **Virginie Ravigné** et **Suzanne Touzeau**, membres de mon comité de thèse, pour leur bienveillance et leurs conseils pour pouvoir avancer au mieux dans mon projet.

Merci à tous les autres membres de l'UP Ecologie et Santé des Plantes que j'ai pu côtoyer pendant ma thèse. Merci **Ingrid**, pour tout ce que tu as pu gérer administrativement pendant mes 3 ans à l'Institut Agro. Merci pour ta réactivité et ton aide. Merci aussi pour toutes les pauses café passées ensemble, ta bonne humeur et tes rires. Merci **Christophe, Christelle, Dominique, Gwenola, Jacques, Manu, Vivianne, Yann, Yannick, Anne** pour les moments de convivialité. Merci **Marie-Laure** pour la gestion de mes ordres de missions. Certaines auront été plus compliquées que d'autres. Merci pour ton professionnalisme, ton souci du bien faire, les nombreux appels que tu m'as passés afin de t'assurer que tout était bon pour moi. On se souviendra de l'achat des billets d'avion pour l'Oregon et des billets de train pour Heidelberg.

Enfin, un grand merci à ma petite équipe de l'Institut Agro, qui s'est formée tardivement mais qui m'a permis de sortir de mon isolement. Merci **Marianne** d'avoir débarqué dans mon bureau un matin de décembre pendant cette dernière année de thèse et d'avoir bousculé mon quotidien. Avec toi, j'ai pu rencontrer **Jean**, devenu compagnon d'escalade, et **Ambre** avec qui nous nous soutenons mutuellement pendant cette dernière ligne droite. Je tiens aussi à remercier **Kevan** de s'être joint à nous pendant ses 6 mois de stage. J'ai hâte de suivre tes péripéties au Canada! Les pique-niques à l'arboretum, les soirées à l'escalade et les excursions en ville avec vous vont me manquer...

En avril dernier, **Frédéric** m'a offert l'opportunité de partir aux Etats-Unis, à l'université

de Corvallis, en Oregon et je lui en suis très reconnaissante. Cette aventure m'a montré que j'étais capable de m'exprimer en anglais et m'a permis de prendre confiance en moi. J'en avais grandement besoin! A mon arrivée, j'ai été accueilli par **Vrushali Bokil**, professeure de mathématiques, que je rejoignais pour une collaboration. Je te remercie énormément pour ta disponibilité, ta générosité et ton implication dans notre travail. J'ai passé un séjour incroyable à découvrir ta région, ta famille et tes amis. J'espère vraiment que nous aurons l'occasion de nous revoir. Pendant ce court séjour, j'ai aussi eu la chance de rencontrer **Christopher Mundt**, professeur en phytopathologie à l'université de Corvallis. Je me suis beaucoup intéressée à son travail pendant ma thèse et c'était important pour moi de pouvoir lui présenter mes recherches lors d'un séminaire que j'ai donné pendant ce jour. Après cette première rencontre, il m'a accordé un temps d'échange pour répondre à toutes mes questions. Je vous remercie sincèrement pour les heures que vous m'avez accordées, pour l'intérêt que vous avez montré pour mes recherches et pour votre compréhension face à mon anglais vacillant.

Ma thèse a été rythmée par trois confinements. Lors de l'annonce du troisième et dernier confinement, je ne me voyais pas rester une nouvelle fois enfermée dans un appartement rennais. Par chance, l'Institut Natura e Teoria en Pirenèus (INTP) a pu m'accueillir pendant 1 mois au coeur de la montagne ariégeoise. Je ne remercierai jamais assez **Matthieu, Azenor, Ben, Jeff** et **Poncho** pour tout ce qu'ils m'ont apporté pendant cette période et les séjours suivants. **Matthieu**, encore merci pour ton intérêt dans l'avancement de ma thèse et pour t'être rendu disponible quand j'en avais besoin. Et parce qu'un séjour à Surba implique forcément un passage à Saint giron, j'aimerais remercier les copains de Moulis d'être toujours présents malgré les centaines de kilomètres qui nous séparent. Merci **Aïsha, Kéoni**, les membres de la nonette **Kévin** et **Hugo, Mathieu, Laura, Elodie, Nicolas, Jérôme, Jo** et **Léa**, ma maître de stage de master 1 sans qui je n'aurais pas rencontré toutes ces personnes incroyables. **Jérémie**, merci de m'avoir embarquée dans ton quotidien trépidant à maintes reprises et d'être toujours venu aux nouvelles pour savoir comment se dérouler la thèse. Egalement, un grand merci à **Marine** qui m'a fait découvrir le discord des doctorants, une initiative lancée au début du premier confinement et qui a certainement sauvé beaucoup d'entre nous. Merci pour le temps passé ensemble sur cette plate-forme, l'intégration aux groupes de travail (Team Champi!). Merci pour ton soutien dans les moments de doutes, pour tes conseils et l'aide que tu m'as toujours proposée. Merci aussi pour les visios impromptues et divertissantes, les chats et ta joie.

J'aimerais maintenant remercier mes amis les plus proches, les Normands comme les

Bretons, sans qui je n'aurais pas tenu, je pense. Je les remercie d'avoir suivi cette aventure de près comme de loin. Merci à **Virginie** (mon amie de toujours), **Audric, Pierrot, Bastien, Clém, Maxence, Julie, Marjo, Matmat, Paulo, Nono, Momo, Baptiste**, Willy, mais aussi **Corentin, Milie, Eve-ann** et **Nicolas** (mes circassiens préférés), **Lucie L, Alice P, Christel** et **Clément** pour tous les moments que vous avez organisé pour nous rassembler. Un grand merci à **Floriane** de m'avoir hébergée pendant mon premier mois de thèse. Merci à toi et **Val** pour toutes les soirées passées ensemble, accompagnés de **Ché**, et agrémentées de pâtisserie et de jeux (plus ou moins achevés, le draft attend toujours!). Merci à **Marine** et **Wenceslas** qui m'ont permis de rêver et de m'évader à travers leur projet Voyages en Patrimoine. Merci pour cette initiation à la navigation à bord de Calimout et merci pour notre séjour aux îles Glé-nan. Merci de vous être toujours intéressés à mon travail, ce qui m'a permis de collaborer avec Marine sur un projet de protection des insectes dans le cadre de la conservation du patrimoine mobilier dans les châteaux. L'expédition « dans le sillage des étoiles » avec Pas-separtout est proche et j'espère que j'aurai l'occasion de vous rejoindre en chemin! Je tiens aussi à remercier **Lorrie**. Merci pour le soutien que tu m'apportes tout en étant à l'autre bout du monde, merci pour ton grain de folie, ta spontanéité, tes séjours à Rennes et pour n'avoir jamais douté de mes capacités. **Yohan**, merci d'avoir suivi ces trois années avec autant d'assiduité! Merci pour ton écoute, tes encouragements et ton humour qui me redonne toujours le sourire.

Un immense merci à **Lucie** et **Alice** pour le trio incroyable que nous formons. Je suis très reconnaissante de tout le temps que vous m'accordez et de la place que vous m'avez faite dans votre vie. Merci pour tous nos longs appels, nos visios, nos nombreuses retrouvailles. J'ai compris qu'il n'est pas nécessaire de s'envoyer sans arrêt des nouvelles pour que notre amitié et notre sororité demeurent. Merci pour tous votre soutien dans les moments les plus durs.

Enfin, **Manon**, je te remercie infiniment. Merci d'avoir été là avant même que je me lance dans cette thèse. Merci pour tes encouragements à me lancer dans cette aventure que j'ai longuement refusée. Merci pour ton soutien sans faille, tes mots, ton écoute, tes attentions et toute la douceur que tu m'apportes. Merci aussi pour tous ces moments d'évasion à base de concerts, de festivals et de fêtes qui m'ont permis de décompresser à tes côtés.

La famille **Traön** m'entoure depuis maintenant 5 ans et je tiens à la remercier pour ce qu'elle fait pour moi. Je vous remercie d'avoir partagé ce projet et de m'avoir offert un cadre de télétravail plus qu'agréable pendant mes séjours à Vouillé, mais aussi des vacances pleines

de sensations avec un baptême de via ferrata et de parapente! Merci **Isabelle, François, Lucie, Téo, Micheline** et **André** pour tout votre soutien.

Pour terminer, je remercie de tout cœur ma famille d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. **Maman, Papa**, merci pour les études que vous m'avez offertes et de m'avoir suivie dans mes choix. Il y a 10 ans, je crois qu'aucun d'entre nous ne me voyaient arriver jusqu'ici. **Papa**, je sais que tu es fier de moi et ça compte beaucoup pour moi. **Maman**, merci pour ton soutien permanent, ton extravagance et ton énergie débordante. **Mamie**, merci de m'avoir inlassablement appelée tous les mercredis soirs de chaque mois, appel que j'attendais et que j'attendrais encore avec joie. Merci aussi pour les moments que l'on passe toutes les deux quand je rentre en Normandie. **Ju'**, merci pour notre complicité qui grandit avec les années, ton espièglerie et l'affection si particulière que tu me portes. J'vous aime.

SOMMAIRE

1 Introduction	1
Introduction	1
1.1 Le contexte écologique	3
1.2 La dépendance aux pesticides	4
1.3 La sélection variétale et la monoculture	5
1.3.1 L'évolution de la monoculture	5
1.3.2 La réglementation et l'utilisation des variétés	6
1.3.3 De la monoculture aux cultures pures	7
1.3.4 La sélection des résistances	8
1.4 Les conséquences de la sélection variétale et des cultures pures	9
1.5 Les alternatives	12
1.6 Les mélanges variétaux	12
1.6.1 Leur utilisation contre les épidémies	14
1.6.2 La recherche expérimentale	14
1.6.3 Leurs contraintes	15
1.6.4 Les mélanges de cultivars et les mélanges multilignées	16
1.7 Les bénéfices des mélanges variétaux	17
1.7.1 L'effet de dilution	17
1.7.2 L'effet d'interception	19
1.7.3 L'effet de compétition	22
1.7.4 L'effet de prémunition	27
1.8 Problématique et structure de la thèse	29
2 Taking advantage of pathogen diversity and immune priming to minimize disease prevalence in host mixtures : a model	31
2.1 Résumé étendu	33
2.2 Abstract	34
2.3 Introduction	35
2.4 Modelling	38
2.5 Results	41
2.6 Discussion	46
2.7 Appendix	51

2.7.1	Sensitivity analyses	51
2.7.2	Model equilibria and their local stability	53
2.7.3	Priming-less model analysis	57
2.7.4	Cooperativeness and global stability	60
3	Host mixtures for plant disease control : benefits from pathogen selection and immune priming	63
3.1	Résumé étendu	65
3.2	Abstract	67
3.3	Introduction	67
3.4	Modelling	70
3.5	Results	73
3.6	Discussion	76
3.7	Appendix	78
3.7.1	Lower dimension models	79
3.7.2	Model for an arbitrary number n of varieties	87
3.7.3	Model analysis	90
3.7.4	Warning about cases in which $1/c$ is an integer	99
3.7.5	Prevalence of the disease	99
3.7.6	Area Under Disease Progress Curve (AUDPC)	103
4	The proportion of resistant hosts in mixtures should be biased towards the resistance with the lowest breaking cost	107
4.1	Résumé étendu	109
4.2	Abstract	111
4.3	Introduction	111
4.4	Material and methods	113
4.5	Results	116
4.6	Discussion	119
4.7	Appendix	122
4.7.1	General model	122
4.7.2	Priming-less model	132
4.7.3	Bifurcation diagrams	134
5	Discussion	139
	Discussion	139
5.1	Synthèse	141
5.2	Effet de la saisonnalité	142
5.3	Émergence évolutive des agents pathogènes dans les mélanges variétaux	148
5.4	Effet de la structuration spatiale	151
5.5	Consolider la théorie sur le <i>priming</i>	153
5.6	L'immunité des plantes, un levier pour le contrôle des maladies	154
5.6.1	Le priming et la résistance quantitative	157

5.6.2	Immunité végétale : un continuum?	158
5.6.3	Mobiliser les défenses des plantes	159
5.7	Conclusion	160
	Appendix	161

TABLE DES FIGURES

Introduction	1
1 Quantité de pesticides utilisée dans le monde de 1990 à 2020.	5
2 Utilisation des résistances à différentes échelles.	13
3 Schéma épidémiologique pour l'effet de dilution	18
4 Schéma épidémiologique pour l'effet barrière	20
5 Prévalence pour l'effet barrière	21
6 Schéma épidémiologique pour l'effet de compétition	23
7 Prévalence pour l'effet de compétition	25
8 Mécanisme de la mise en place du <i>priming</i> chez une plante résistante.	28
Taking advantage of pathogen diversity and immune priming to minimize disease prevalence in host mixtures : a model	31
9 Epidemiological diagram for susceptible/resistant model	38
10 Epidemiological outcomes in the parameter space (p, c)	42
11 The total prevalence of the disease (P) as a function of the proportion of resistant hosts p	44
12 Prevalence of the disease (P) and Area Under the Disease Progress Curve (AUDPC) over time and as a function of p	45
13 Prevalences in the host population as a function of the proportion of resistant hosts (p)	47
14 Sensibility analysis	52
15 Graph of cooperative system	61
Host mixtures for plant disease control : benefits from pathogen selection and immune priming	63
16 Pathogen fitness as a function of virulence complexity	74
17 Prevalence of the disease at equilibrium as a function of the number of varieties in the mixture n for R	74
18 Prevalence of the disease as a function of the number of varieties in the mixture n for $R = 20$	75
19 Epidemiological diagram for the n resistants model	81
20 Infection dynamics over time for a model with $n = 2$ varieties	83
21 Infection dynamics over time for a model with $n = 3$ varieties	88
22 Infection dynamics over time for a model with $n = 2$ varieties for a non-generic case	100
23 Infection dynamics over time for a model with $n = 3$ varieties for a non-generic case	101
24 Critical number n_c of varieties to be used in the mixture to eradicate the disease	103

25	Sensibility analysis (fixed ν)	104
26	Sensibility analysis (fixed ρ)	104
27	The Area Under the Disease Progress Curve (AUDPC) over time t , and as a function of the number of lines n in the mixture	105

The proportion of resistant hosts in mixtures should be biased towards the resistance with the lowest breaking cost **107**

28	Prevalence of the disease (P , black line) as a function of the proportion of one of the resistant varieties (p), when varieties epidemiologically interchangeable ($c_1 = c_2$)	118
29	Prevalence of the disease (P , black line) as a function of the proportion of the second resistant variety (p), when varieties are not epidemiologically interchangeable ($c_1 \neq c_2$)	119
30	Bifurcation diagrams from the priming-less ($\rho = 0$) model (20), taking $c_1 = c_2$	135
31	Bifurcation diagrams from the full-priming ($\rho = 1$) model, taking $c_1 = c_2$, and $\nu = 1$	136
32	Bifurcation diagrams for the general model (6) with different priming effect values, taking $c_1 = c_2$	137
33	Prevalence of the disease as a function of the proportion of resistant variety 2 in the mixture	137

Discussion **139**

34	Schéma épidémiologique du modèle avec saisonnalité	143
35	Résultats du modèle avec saisonnalité	146
36	Probabilité d'émergence en fonction de la fraction de résistant	150
37	Probabilité d'émergence en fonction de la fraction d'hôtes résistants dans le mélange, pour $n = 2$ génotypes résistants	151

LISTE DES TABLEAUX

Introduction	1
1 Interactions gène-pour-gène	9
2 Variables et paramètres des modèles présentés dans la section 1.7	26
Taking advantage of pathogen diversity and immune priming to minimize disease prevalence in host mixtures : a model	31
3 Acronyms, model variables and parameters.	50
Host mixtures for plant disease control : benefits from pathogen selection and immune priming	63
4 Host-pathogen interactions in a multiline composed of 3 resistant lines.	70
5 Model parameters and variables.	73
6 Model parameters and variables.	80
7 Gene-for-gene interaction matrix for $n = 2$	80
8 Gene-for-gene interaction matrix for $n = 3$	83
The proportion of resistant hosts in mixtures should be biased towards the resistance with the lowest breaking cost	107
9 Host-pathogen interactions in a mixture composed of 2 resistant varieties	114
10 Model parameters and variables.	117
11 Summary of the equilibria and their stability in the general model (6)	132
Discussion	139
12 Résumé des différences entre les modèles.	141
13 Variables et paramètres du modèle saisonnier	147
14 Parameter and variable definitions.	166
15 Four types of events and their infinitesimal probabilities for pathogen populations I_i with $i = 1, 2, \dots, n$	167

GLOSSAIRE

Effector-Triggered Immunity (ETI) mécanisme de défense spécifique qui agit rapidement et fortement lorsqu'un récepteur R de la plante reconnaît un effecteur AVR de l'agent pathogène. 9

The International Union for the Protection of New Varieties of Plants (UPOV) système international de contrôle des variétés légalement autorisées. 6

priming réponse immunitaire forte et généralisée à l'ensemble de la plante suite à une interaction génétique spécifique avec un agent pathogène qui ne déclenche pas d'infection. Cette résistance est efficace contre un large spectre d'agent pathogène. 27

acide salicylique hormone de la plante qui intervient dans la mise en place de la résistance systémique acquise (SAR). 27

agent pathogène micro-organisme (bactéries, virus, champignons, oomycètes, nématodes...) capable de déclencher une maladie chez la plante. 3

avirulent se dit d'un agent pathogène incapable d'infecter une variété avec une résistance qualitative. 8

cultivar Variété d'une espèce végétale obtenue par sélection pour être cultivée. 6

culture pure parcelle agricole constituée d'un seul génotype de l'espèce d'intérêt (variété) obtenu par croisements génétiques. 7

DHS critère de "Distinction, Homogénéité, Stabilité". 6

gène majeur de résistance confère une résistance totale, aussi appelée résistance qualitative, c'est à dire une absence de maladie lors d'un contact avec un agent pathogène. 8

infection primaire infection générée par un inoculum primaire. 143

infection secondaire infection générée par un hôte infecté. 143

- inoculum primaire** quantité d'agent pathogène ayant survécu en l'absence d'hôte. 143
- monoculture** culture d'une seule espèce, voire une seule variété, sur une parcelle données au cours d'années successives. 5
- pathosystème** système composé d'une plante et d'un agent pathogène. 9
- polymorphisme** variations génétiques qui distinguent un individu d'un autre. 6
- réponse hypersensible (HR)** mort des cellules localisées autour du point de contact avec l'agent pathogène pour stopper la propagation de l'infection. 27
- résistance qualitative** résistance totale à l'infection par un agent pathogène. 8
- résistance quantitative** résistance partielle à une infection, l'agent pathogène se développe plus ou moins fortement au sein de l'hôte. 8
- résistance systémique acquise (SAR)** voir *priming*. 27
- révolution Verte** ensemble d'innovations agricoles et de mesures économiques prises dans de nombreux pays dans les années 1960. 6
- stimulateur de défense des plantes (SDP)** molécules ou solutions permettant d'induire de la résistance chez les plantes pour les prémunir contre de futures infections. 159
- sélection variétale** processus d'acquisition de variétés pour leurs caractéristiques agronomiques. 6
- variété-population** variété issue d'une reproduction par pollinisation libre entre individus. 5
- VATE** critère de "Valeur Agronomique, Technologique et Environnementale" imposé par l'Union Européenne. 7
- VHR** variétés à haut rendement. 3
- virulence** capacité d'un agent pathogène à infecter une plante avec une résistance qualitative. 8
- virulent** se dit d'un agent pathogène capable d'infecter une variété avec une résistance qualitative. 8
- émergence** apparition et persistance d'un génotype pathogène dans la population pathogène. 148

INTRODUCTION

1.1 Le contexte écologique

La crise écologique que nous traversons se manifeste par l'effondrement de la biodiversité et les effets de plus en plus visibles du changement climatique sur le fonctionnement des écosystèmes. L'agriculture prend une place importante dans cette crise. Le rapport du GIEC 2022 indique qu'elle représente par exemple 22% des émissions de gaz à effet de serre, toutes pratiques confondues, soit culture, pâturage et élevage. Elle est aussi responsable de la fragmentation du paysage et par conséquent, de la perte d'habitats pour la biodiversité (Tilman et al., 2017). Environ 80% des espèces d'oiseaux et de mammifères terrestres sont directement menacés par l'agriculture (IUCN, 2016). Actuellement, 38% des terres émergées, soit 5 milliards d'hectares, sont des terres agricoles et un tiers de ces terres est utilisé pour la production végétale (FAO, 2020). Or, l'accroissement de la population mondiale s'accompagne d'une augmentation de la demande alimentaire et donc des besoins de production et de surfaces agricoles : nourrir l'ensemble de l'humanité est un objectif que nous n'avons pas encore réussi à atteindre.

Des années 1950 à 2000 a lieu la Révolution Verte, un mouvement initié par les gouvernements et les scientifiques pour réduire la faim dans le monde. Au cours de cette période, les rendements agricoles vont considérablement augmenter (Mann, 1997). En France, la production va doubler. Le développement de quatre technologies majeures favorise cette augmentation : le progrès de l'irrigation, l'élaboration de variétés à haut rendement (VHR) par les sélectionneurs, la généralisation de l'emploi d'engrais et enfin la systématisation de l'utilisation des pesticides (Pingali, 2012). Concernant les VHR, la sélection repose sur les qualités de croissance et de rendement des cultures, souvent au détriment de leur résistance aux agent pathogène. Pour protéger ces cultures fragiles, les agriculteurs dépendent donc des pesticides. Au début de la Révolution Verte, dans les pays en développement, les VHR ont permis une augmentation de 21% des rendements et de 17% de la production (Evenson and Gollin, 2003). L'amélioration de la mécanisation accentue cette forte productivité. Les agriculteurs sont alors plus efficaces dans leur travail et les surfaces cultivables augmentent. Cette expansion est responsable d'environ 20% de l'augmentation de la production agricole. Le reste est dû à l'intensification de l'utilisation des fertilisants, de l'irrigation, de la mécanisation et du travail (Evenson and Gollin, 2003), largement alimentée par des soutiens d'Etat aux agriculteurs pour leur permettre d'investir dans ces machines et ces nouveaux produits (Conway and Barbie, 1988).

L'ensemble de ces techniques impactent l'environnement et créent des problèmes de santé publique en participant à la dégradation des sols, la contamination de l'air et des eaux, la diminution de la faune et de la flore, la réduction de la diversité des semences et l'apparition d'agents pathogènes. En effet, cette intensification de l'agriculture entraîne une perte de biodiversité sans précédent car elle modifie, fragmente et uniformise les paysages. Son extension laisse peu de place aux zones non agricoles et perturbe ainsi des processus naturels tel que la régulation des agents pathogènes ou des ravageurs de cultures (Tilman et al., 2001). D'autre part, certaines semences sont développées de sorte qu'elles dépendent d'une utilisation intensive de pesticides. Les agriculteurs s'enferment ainsi dans un système d'agriculture intensive où les pesticides semblent indispensables (Maredia et al., 2001).

Ma thèse s'intéresse aux problématiques liées aux cultures et plus particulièrement à la régulation des agents pathogènes pour réduire l'utilisation des pesticides en utilisant des techniques agricoles qui soient plus durables.

1.2 La dépendance aux pesticides

Comme mentionné précédemment, le développement de l'emploi de pesticides est une solution utilisée pour réduire les pertes causées par les agents pathogènes et les ravageurs de cultures. Il a ainsi permis d'améliorer les productions agricoles et la productivité des agriculteurs (Wilson and Tisdell, 2001). Entre 1990 et 2019, la quantité de pesticides utilisée dans le monde a augmenté de près de 60%, passant de 1.7 à 2.7 millions de tonnes, avec une légère diminution depuis 2017 (Figure 1). Cependant, malgré cette utilisation de plus en plus abondante, les pesticides n'ont pas permis de réduire de manière significative les pertes dans les cultures (Oerke, 2006). Une utilisation excessive ou inappropriée entraîne la perte d'ennemis naturels ou favorise la résistance aux produits et augmente les épidémies (Oerke, 2006). Devenus obsolètes, ces pesticides sont remplacés par de nouveaux produits. L'utilisation massive de ces pesticides est d'autant plus préoccupante que nous connaissons aujourd'hui leurs conséquences redoutables sur l'environnement et la santé humaine (Rani et al., 2021), mais aussi sur les services écosystémiques (Leenhardt et al., 2022).

Les conséquences de l'utilisation des pesticides sont alarmantes. Dans le cadre de la transition écologique, leur réduction est au centre du débat public et politique. Des plans d'action ont été publiés pour lutter contre l'utilisation des pesticides et valoriser l'agro-écologie. En 2018, à l'échelle de la France, le plan Ecophyto II s'actualise et devient Ecophyto II+ tan-

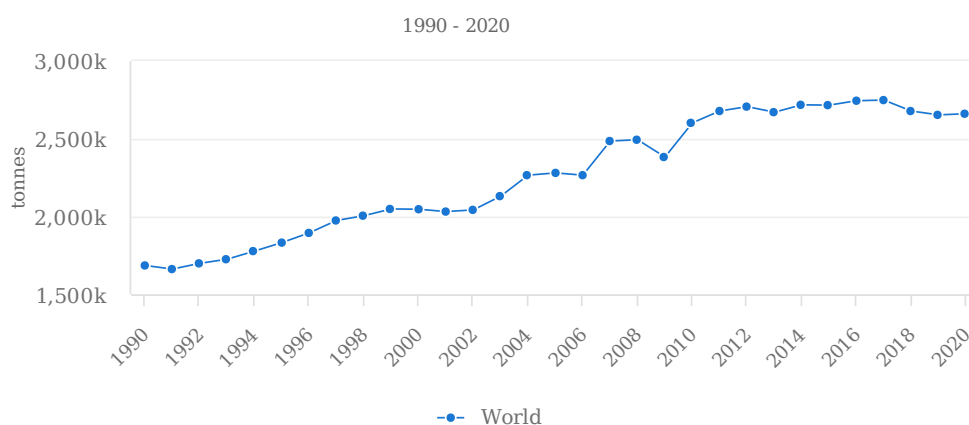


FIGURE 1 – Quantité de pesticides utilisée dans le monde de 1990 à 2020.

dis qu'en 2020, à l'échelle de l'Europe, la stratégie "de la ferme à la table" du pacte vert voit le jour. Ces deux plans visent à réduire de moitié l'utilisation des pesticides, en 2025 pour l'un et en 2030 pour l'autre. Malgré cela, certaines mesures peinent à être mises en place tandis que d'autres sont abandonnées. En France, la ré-autorisation, par la loi du 14 décembre 2020, des néonicotinoïdes pour lutter contre les vecteurs du virus de la jaunisse chez la betterave, en est un exemple.

1.3 La sélection variétale et la monoculture

La monoculture est une pratique agricole qui consiste à ne cultiver qu'une seule espèce, voire une seule variété, sur une parcelle donnée au cours d'années successives. Elle se distingue de la polyculture, où plusieurs espèces ou variétés d'une même espèce sont cultivées simultanément ou en alternance sur une même parcelle, selon la définition de [McDonald and Stukenbrock \(2016\)](#).

1.3.1 L'évolution de la monoculture

La monoculture semble être utilisée depuis le début de l'agriculture, il y a 12 000 ans, mais les ressources génétiques qui lui sont associées ont changé au cours du temps. Initialement, l'espèce cultivée au sein d'une parcelle formait ce qu'on appelle une variété-population. Ce type de variété est issu d'une reproduction par pollinisation libre entre individus, ce qui apporte une diversité génétique intra-populationnelle. Cette diversité combinée à la reproduction libre permettait à la variété-population d'évoluer et de s'adapter aux contraintes

abiotiques et biotiques de son environnement (climat, ravageurs de cultures, agents pathogènes) contribuant ainsi à la protection des cultures (Massias et al., 2020). Par exemple, les populations d'avoine sauvages sont généralement polymorphes pour des caractéristiques comme la résistance à la rouille (Frankel et al., 1970). Avec la domestication des plantes, cette diversité génétique est diminuée par la sélection des graines par les agriculteurs selon leurs caractéristiques agronomiques (McDonald and Stukenbrock, 2016).

Jusqu'au Moyen-Âge, les surfaces cultivées sont de petite taille avec une faible mécanisation et il est rare que les productions soient commercialisées (Mazoyer and Roudart, 2017). Progressivement, l'utilisation de la monoculture s'étend sur des surfaces plus importantes. Il n'existe pas de date précise, mais l'évolution de son utilisation a probablement été amorcée avec la culture de la canne sucrée dans les Antilles au XVII^e siècle. Cette "révolution du sucre" marque le début d'une production intensive et industrielle destinée au commerce en Europe (Higman, 2000; Uekoetter, 2011).

1.3.2 La réglementation et l'utilisation des variétés

Avec l'essor de l'industrialisation et la révolution Verte, la sélection variétale se développe conjointement à la monoculture. Elle a initialement pour but de diversifier les variétés à disposition des agriculteurs. Cependant les variétés sélectionnées présentent généralement des caractéristiques agronomiques plus avantageuses que les variétés anciennes et elles les remplacent progressivement (Wolfe and Ceccarelli, 2020). Ainsi, la réglementation sur les nouvelles variétés est redéfinie et en 1961, se crée "*The International Union for the Protection of New Varieties of Plants (UPOV)*", un système international de contrôle des variétés légalement autorisées. L'objectif de l'UPOV est de promouvoir un système efficace de protection des variétés végétales afin d'encourager l'obtention et l'utilisation de nouvelles variétés. Pour être validée par l'UPOV, les variétés doivent répondre au critère de DHS, pour "Distinction, Homogénéité, Stabilité". Ce critère contraint les sélectionneurs à produire des variétés qui se distinguent de toutes les autres variétés enregistrées. Ces variétés, sélectionnées pour leurs caractéristiques uniques, sont aussi appelées cultivars. Il faut que toutes les plantes produites au sein de la variété soient uniformes (ex. : date de floraison), similaires (ex. : taille) et que leurs caractéristiques se transmettent de manière stable sur plusieurs générations. Les caractéristiques retenues pour la sélection sont dépendantes des espèces cultivées, avec par exemple la couleur des fleurs pour les espèces dicotylédones ou la forme des fruits pour les poires. Toutefois, certaines caractéristiques sont communes à la plupart des espèces comme

par exemple la précocité de la floraison ou de maturation. Le critère d'homogénéité impose la commercialisation de variétés pures, c'est-à-dire génétiquement homogènes.

Une fois validée par l'UPOV, les variétés peuvent être inscrites au Catalogue officiel des semences (propre à chaque pays) à condition de respecter le critère VATE pour "Valeur Agronomique, Technologique et Environnementale". Ce critère est imposé par l'Union Européenne. Les caractéristiques des variétés étudiées par la VATE sont définies par les pays. Pour répondre au critère de la DHS et de la VATE, une méthode de sélection variétale communément utilisée consiste à hybrider deux variétés homozygotes pour obtenir une variété hétérozygote de première génération dite F1. Elle permet ainsi de réunir des caractéristiques d'intérêt agronomique dans une même variété (Brown et al., 2014).

1.3.3 De la monoculture aux cultures pures

La réglementation tente de diversifier le choix des variétés pour les agricultures. Cependant, deux facteurs réduisent la complexité génétique des variétés et conduisent irrémédiablement à la disparition de la variation génétique associée à des processus évolutifs naturels : les méthodes de sélection variétale et le choix des agriculteurs sur les semences présentes au Catalogue.

En effet, la ressource génétique utilisée par les sélectionneurs peut être restreinte car les variétés homozygotes sélectionnées pour l'hybridation sont souvent réutilisées. Les nouvelles variétés obtenues sont donc génétiquement proches. Pour ce qui est de l'utilisation des variétés inscrites au Catalogue, une faible quantité des variétés disponibles est utilisée en raison de leur performances (McDonald and Stukenbrock, 2016) mais aussi de la demande des acheteurs. Par exemple, en France, environ 300 variétés de pomme de terre sont inscrites au Catalogue, mais seulement une vingtaine de variétés sont produites sur de grandes surfaces agricoles.

Par conséquent, la monoculture devient le plus souvent une culture pure, c'est-à-dire une parcelle agricole constituée d'un seul génotype de l'espèce d'intérêt (Wolfe, 1985) obtenu par croisements génétiques (Wolfe and Ceccarelli, 2020). De plus, les monocultures sont utilisées sur de grandes superficies sur plusieurs années consécutives (McDonald and Stukenbrock, 2016). C'est une manière de fournir en continu une matière première uniforme, ce qui favorise et simplifie la production (Thrupp, 2000). Aujourd'hui, la grande majorité des monocultures sont des cultures pures (et non des variété-populations). Dans le cas du blé,

81,6% des variétés de blé tendre et 95,1% des variétés de blé dur sont cultivés en culture pure à l'échelle nationale. Dans la suite ma thèse, j'utiliserai les deux termes (monoculture et culture pure) de façon synonyme, bien qu'il s'agisse d'un abus de langage pour le premier.

1.3.4 La sélection des résistances

La sélection variétale repose sur des critères de rendement mais également sur la capacité des variétés à résister à des agents pathogènes ciblés. Ainsi, de nouvelles variétés résistantes peuvent être obtenues en utilisant la ressource génétique de différentes manières. Il est possible de sélectionner des gènes majeurs de résistance, d'utiliser des résistances quantitatives ou de pyramider (assembler) un ensemble de gènes de résistance au sein d'une même variété (McDonald and Linde, 2002).

Les gènes majeurs confèrent une résistance totale, aussi appelée résistance qualitative, c'est à dire une absence de maladie après contact avec l'agent pathogène. En pathologie végétale, la capacité d'un agent pathogène à infecter une plante avec une résistance qualitative est défini comme la virulence (Lannou, 2012). Dans ce cas, deux génotypes d'agents pathogènes se distinguent : les avirulent (incapables d'infecter) et les virulent (capables d'infecter). A l'inverse, la résistance quantitative est partielle. L'infection a lieu et l'agent pathogène se développe plus ou moins fortement au sein de la plante (Mundt, 2014). Ma thèse se concentre sur la résistance qualitative, qui est le type de résistance le plus utilisé à ce stade (Mikaberidze et al., 2015).

Résistance qualitative et interactions gène-pour-gène :

Les résistances qualitatives des variétés sont déterminées par des gènes majeurs de résistance R et permettent des interactions gène-pour-gène avec les gènes majeurs d'avirulence AVR chez les agents pathogènes. Ces gènes codent respectivement pour des récepteurs R chez la plante et des effecteurs AVR chez l'agent pathogène (Figure 8). Lorsqu'un récepteur R reconnaît un effecteur AVR, l'infection est bloquée via l'activation d'un mécanisme de défense spécifique qui agit rapidement et fortement, appelé *Effector-Triggered Immunity (ETI)* (Shah and Zeier, 2013). Flor (1971) est le premier à démontrer ces interactions lors de ses expérimentations sur la rouille du lin. Ces interactions continuent d'être étudiées dans différents pathosystème tels que le phoma du colza (champignons) (Brun et al., 2010), le virus Y de la pomme de terre (Palloix et al., 2009) ou encore les nématodes (Djian-Caporalino et al., 2011).

TABLE 1 – Interactions gène-pour-gène entre variétés sensible (r) et résistante (R) et agents pathogènes avirulent (AVR) et virulent (avr). Le + dénote l'infection et le – l'absence d'infection.

Pathogène \ Hôte	Hôte	
	sensible	résistant
avirulent	+	-
virulent	+	+

1.4 Les conséquences de la sélection variétale et des cultures pures

La monoculture et la sélection variétale (résultant en des cultures pures) vont perturber les interactions entre les plantes et les agents pathogènes.

Dans les environnements naturels, les populations de plantes peuvent avoir une hétérogénéité génétique associée à une adaptation à l'environnement local. Cette hétérogénéité participe au maintien de la diversité génétique dans les populations pathogènes associées et à la régulation des maladies (Laine, 2011). En revanche, la culture pure d'une variété résistante tend à artificialiser le paysage en dégradant l'hétérogénéité du milieu. Elle crée des environnements très simplifiés et appauvris génétiquement, puisqu'elle repose sur la culture d'une seule variété répondant aux critères de la DHS et de la VATE. Elle forme un environnement homogène phénotypiquement et génétiquement. Cette artificialisation altère les pro-

cessus naturels permettant la régulation des pathogènes (Tilman et al., 2001). En effet, de fortes pressions de sélection s'exercent sur les agents pathogènes en termes d'adaptation aux variétés utilisées. Ces derniers se retrouvent dans un environnement où ils ont une forte capacité de propagation et peuvent atteindre de fortes densités puisqu'ils sont en capacité de se reproduire sur toutes les plantes de la culture. L'émergence de ces nouveaux génotypes pathogènes accroît les risques de forte épidémie et entraîne des pertes abondantes (Fones et al., 2020).

La diversité génétique étant appauvrie, les interactions hôtes-pathogènes donnent lieu à une course aux armements entre les résistances des plantes et les virulences des agents pathogènes (Brown and Tellier, 2011). Lorsqu'une nouvelle résistance est obtenue, elle est largement utilisée par les agriculteurs. Dans un premier temps, la résistance déployée est très efficace, mais les pressions de sélection qui s'exercent sur les agents pathogènes sont fortes. Par conséquent, une sélection directionnelle (sélection favorable à un seul génotype pathogène) s'exerce sur les génotypes virulents. Un nouveau gène ou allèle de virulence issu d'une mutation ou d'une recombinaison peut facilement augmenter en fréquence et se propager pour s'imposer dans le milieu (Zhan et al., 2014). La résistance est alors contournée et devient inefficace (McDonald and Stukenbrock, 2016). Pour contrer le génotype virulent, une nouvelle variété résistante est sélectionnée puis déployée. Cependant, si son déploiement se fait de façon similaire à celui d'une précédente variété résistante, l'environnement sera toujours favorable au contournement de la résistance par l'agent pathogène et ainsi de suite. Un certain nombre de gènes de résistance contournés ont été identifiés pour la tavelure du pommier (Gessler and Pertot, 2012), la rouille du blé (Bayles et al., 2000; Perronne et al., 2017) ou encore le mildiou de la vigne (Peressotti et al., 2010). Cette dynamique est appelée cycle *Boom-and-Bust* (Brown and Tellier, 2011).

Toutefois, certaines résistances sont durables (Janzac et al., 2010; Cruz et al., 2000), c'est-à-dire qu'elles restent efficace lorsqu'elles sont utilisées sur de grandes surfaces agricoles sur une longue période de temps dans des environnements favorables au développement de maladies (Johnson et al., 1981). Par exemple, le gène de résistance *Lr34* utilisé contre la rouille du blé est utilisé depuis plusieurs décennies (Van den Bosch and Gilligan, 2003). La durabilité d'un gène de résistance est notamment liée à la notion de coût de virulence (Leach et al., 2001; Brown, 2015).

Le coût de virulence :

L'avantage évolutif de la virulence peut être contre-balançé par un coût qui affecte la *fitness*, par exemple la transmission ou la survie, des génotypes virulents. En effet, des études montrent qu'acquérir un gène de virulence peut réduire la capacité d'infection de l'agent pathogène (Montarry et al., 2010; Sacristán and García-arenal, 2008). Cette réduction de *fitness* des génotypes virulents les rend moins compétitifs par rapport à des génotypes avirulents sur hôtes sensibles. Cela pourrait expliquer le maintien, communément observé, du polymorphisme de virulence dans les populations pathogènes (Vanderplank, 1968; Gandon et al., 2002; Brown, 2015). En effet, en l'absence de coût de virulence, le gène de virulence se fixerait dans la population.

A ce jour, il existe peu de données sur les coûts de virulence parce que les traits affectés sont difficilement identifiables et quantifiables (Tellier and Hamelin, 2021). Néanmoins, des coûts de virulence ont été démontrés et mesurés pour différents agents pathogènes chez les bactéries (Cruz et al., 2000; Wichmann and Bergelson, 2004), les champignons (Bahri et al., 2009; Bousset et al., 2018; Caffier et al., 2010), les virus (Fraile et al., 2010; Janzac et al., 2010), les nématodes (Castagnone-Sereno et al., 2007) et les oomycètes (Montarry et al., 2010). Un coût de virulence est un compromis (*trade-off*) entre les traits d'histoire de vie et la virulence des agents pathogènes (Thrall and Burdon, 2003; Khatabi et al., 2013). Par exemple, pour l'helminthosporiose du maïs, on observe une réduction de 20% de la densité des lésions, et une augmentation de 7% de la période de latence, chez un génotype virulent comparativement à un génotype avirulent (Carson, 1998).

Le terme "super-virulent" peut être employé pour définir les génotypes pathogènes capables de contourner toutes les résistances déployées (Mundt, 2014). Le cumul de plusieurs coûts de virulence pourrait contre-sélectionner les génotypes super-virulents (Rimbaud et al., 2018b).

L'industrie agricole et les normes de sélection variétale imposées aux sélectionneurs se concentrent et investissent sur la sélection de variétés avec des critères très spécifiques. Cela entraîne une faible variabilité des cultures au sein et entre les exploitations et accroît la sensibilité des cultures aux agents pathogènes. La diversité génétique que devait initialement créer la sélection variétale disparaît dangereusement (Wolfe and Ceccarelli, 2020). Suite à ce constat, l'Union Européenne (UE) a ajouté les variétés de conservation (variétés cultivées traditionnelles et hétérogènes) au catalogue officiel des variétés des espèces agricoles pour

contribuer à la préservation des ressources phytogénétiques et ainsi prévenir l'érosion de la biodiversité agricole (Directive de la commission des communautés européennes du 20 juin 2008).

Sur le court terme, l'utilisation de la sélection variétale est profitable mais sur le long terme, elle semble avoir ses limites. Les paysages liés à l'agriculture conventionnelle sont, de fait, favorables au développement des maladies. La sélection variétale pour les cultures pures n'offre pas de résistances durables, ce qui appauvrit les ressources génétiques disponibles à mesure que les résistances sont contournées, et maintient l'utilisation des pesticides qui contaminent l'environnement (Newton and Guy, 2009).

1.5 Les alternatives

Les cultures pures et la sélection variétale, telles qu'utilisées actuellement, rendent difficile la prévention durable des épidémies dans les cultures. Recréer des environnements plus complexes et diversifiés semble plus pertinent pour contraindre l'évolution des agents pathogènes. De plus, cela permettrait de préserver les ressources génétiques disponibles et de ne pas ou moins contaminer l'environnement avec des pesticides. Des stratégies pour réintroduire de la diversité génétique existent à des échelles spatiales et temporelles variables. Elles se différencient en quatre catégories (Figure 2) : le pyramidage (diversité de gène de résistance au sein du génome), les rotations (alternance de variétés dans la même parcelle entre les récoltes), les mosaïques (diversité entre les parcelles) ou les mélanges variétaux (diversité au sein des parcelles) (Rimbaud et al., 2018b).

Les solutions aux problèmes soulevés doivent être durables et responsables pour protéger les populations et la biodiversité. Il est nécessaire de revenir sur l'utilisation des cultures pures et de réintroduire de la diversité dans les parcelles cultivées. Les mélanges variétaux peuvent comporter des variétés avec des sensibilités différentes aux maladies au sein d'une même parcelle cultivée. Ils seront le sujet de mes recherches au cours de cette thèse.

1.6 Les mélanges variétaux

Les mélanges variétaux sont la culture de plusieurs variétés d'une même espèce sur une même parcelle. Les scientifiques s'intéressent aux mélanges depuis les années 30 (Frankel, 1939). Jensen (1952) est un des précurseurs sur les questions de protection des cultures à par-

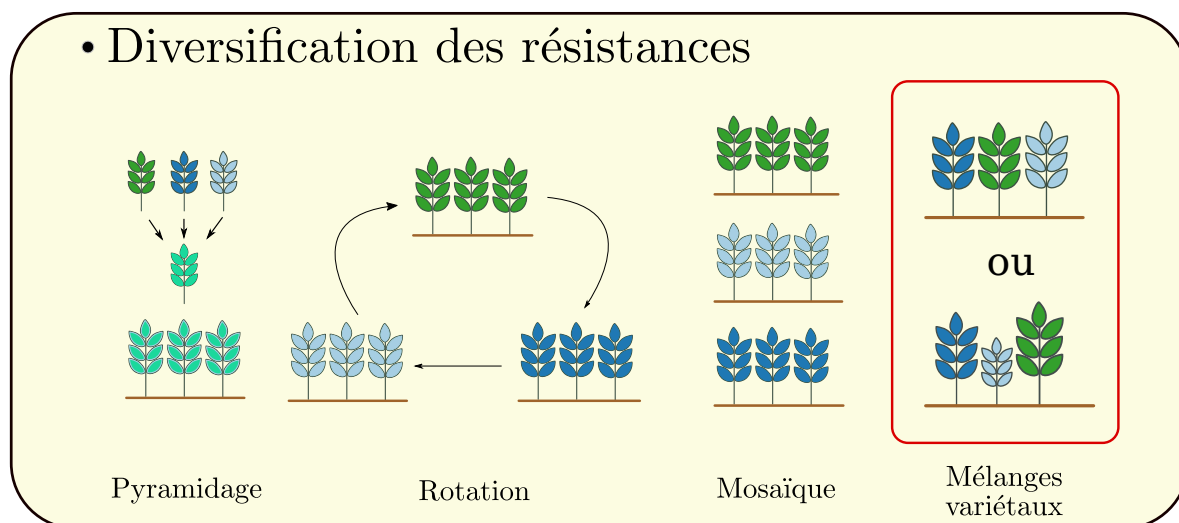


FIGURE 2 – Utilisation des résistances à différentes échelles.

tir des mélanges variétaux. Pour lui, les mélanges variétaux pourraient augmenter la durée de vie des variétés (contraindre l'émergence de nouveaux génotypes pathogènes), permettre un rendement plus stable et une meilleure protection contre les maladies. Beaucoup d'études expérimentales et théoriques ont été réalisées, principalement sur les cultures céréalières (Koizumi et al., 2004; Kumar et al., 2021). Ces études ont permis de démontrer l'efficacité des mélanges variétaux sur la réduction des maladies dans divers pathosystèmes (Mundt, 2014). Pour que les mélanges variétaux soient efficaces, les variétés sélectionnées doivent présenter des capacités de résistances aux maladies contrastées (Jeger et al., 1981a; Mundt et al., 1995). Les résistances sélectionnées peuvent être qualitatives (gène majeur de résistance) ou quantitatives.

Les mélanges variétaux utilisant des gènes majeurs de résistance permettent potentiellement de contrer la sélection directionnelle qui s'exerce en faveur des génotypes virulents dans les cultures pures. En effet, la fréquence du gène de virulence dans la population pathogène dépend directement de la présence d'un ou plusieurs gènes de résistance et de leurs fréquences dans la population de plantes (Brown and Tellier, 2011). Les mélanges pourraient favoriser différents génotypes pathogènes (sélection disruptive) et ainsi réduire la fréquence des génotypes les plus virulents (McDonald and Linde, 2002). Ainsi, l'utilisation parcimonieuse de gènes de résistance dans les mélanges permettrait d'augmenter la fréquence des génotypes avirulents et d'augmenter la durabilité de la résistance déployée (Groth, 1976).

1.6.1 Leur utilisation contre les épidémies

Tout au long du XX^e siècle, les mélanges variétaux se sont lentement développés et ont progressivement été utilisés à différentes échelles selon les pays (Finckh et al., 2000). Près de 40 000 hectares de mélanges pour le riz en Chine sont recensés en 2000 (Zhu et al., 2000) et 300 000 ha pour l'orge d'hiver en Allemagne de l'est avant la réunification et le retour à la culture pure (Wolfe, 1992). Les mélanges d'orge sont également utilisés chaque année en Pologne, au Danemark et en Suisse (Merz and Wolfe, 1996; Finckh et al., 2000; Newton and Guy, 2009). En plus des cultures céréalières, d'autres types de mélanges existent notamment pour d'autres plantes multipliées par graines, dont les légumineuses telles que le soja, les haricots (Smithson and Lenne, 1996), mais aussi pour des espèces multipliées végétativement comme la pomme de terre (Andriveau et al., 2003, 2007), voire des cultures pérennes, tel que les pommiers (Didelot et al., 2007) et les caféiers (Avelino et al., 2015; Alvarado and Moreno, 2005). Dans ces différents exemples, les mélanges variétaux offrent une meilleure protection contre les maladies.

1.6.2 La recherche expérimentale

Plusieurs synthèses bibliographiques font état de la recherche sur ce sujet. La synthèse de Finckh et al. (2000) fait le point sur les différentes expérimentations et simulations numériques menées avant les années 2000. L'étude regroupe les bénéfices des mélanges sur la résistance aux maladies des plantes, le rendement et la qualité des récoltes. A la même période, Koizumi (2001) rassemble les résultats de travaux sur les mélanges variétaux pour contrer la pyriculariose du riz au Japon. La majorité des études montrent une diminution significative de la maladie et une augmentation des rendements dans les cultures. Ces résultats se retrouvent dans l'étude de Zhu et al. (2000) menée en Chine sur 812 ha de cultures. Ils montrent une réduction de 94% de la maladie et un rendement supérieur de 89% comparativement aux cultures pures. Plus récemment, Reiss and Drinkwater (2018) ont réalisé une synthèse sur les mélanges variétaux reposant sur 93 études publiées entre 1939 et 2014. Ces études sont principalement réalisées dans des régions tempérées dont la majorité en Amérique du nord (80%). Ils précisent qu'au cours de cette période, les études ne se sont pas intéressées aux mécanismes impliqués dans les différences écologiques entre cultures pures et mélanges variétaux. Les auteurs concluent que la diversité génétique au sein des mélanges est efficace pour lutter contre les épidémies.

Dans un premier temps, les études expérimentales sur le court terme s'intéressent aux as-

pects agronomiques (rendement) des mélanges variétaux. Progressivement, et notamment au cours des 20 dernières années, elles vont s'intéresser dans le même temps aux aspects épidémiologiques (régulation des maladies) (Mundt, 2002; Kiær et al., 2009). En effet, les études expérimentales peuvent mesurer ces deux variables (Borg et al., 2018; Kristoffersen et al., 2020; Wuest et al., 2021; Smithson and Lenne, 1996; Barot et al., 2017). En revanche, comme le montre (Rimbaud et al., 2021), peu voire aucun modèle ne s'intéresse à la fois aux rendements et aux mélanges variétaux, peut-être car les rendements sont difficiles à modéliser dans ce cadre.

1.6.3 Leurs contraintes

Malgré les avantages démontrés des mélanges variétaux, leur utilisation reste globalement faible - comme la culture de variétés résistantes (Vanloqueren and Baret, 2008). La réglementation est propre à chaque pays et n'est globalement pas favorable à leur utilisation. Les traditions agricoles sont fortes et les sociétés de vente de semences n'incitent pas suffisamment les agriculteurs à utiliser les mélanges variétaux (Kristoffersen et al., 2020). Les règles de vente et d'utilisation des semences sont très contraignantes. Aujourd'hui en France, la commercialisation des mélanges variétaux n'est pas autorisée (Revue Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, 2018). De son côté, l'UE a longtemps rendu difficile la sélection de mélanges variétaux car ils ne correspondaient pas au concept de variété sur lequel la réglementation était basée (Zeven and Waning, 1985), ce qui a entraîné un abandon progressif de cette technique.

Suite au Traité International sur les Ressources Phytogénétiques pour l'Alimentation et l'Agriculture adopté en 2004, l'UE autorise la culture de mélanges s'ils sont constitués de variétés pures approuvées par l'UPOV, mais n'autorise pas la vente de mélange de semences. L'objectif est de préserver et d'utiliser de manière durable la ressource génétique agricole. Les mélanges variétaux doivent permettre de lutter efficacement contre des agents pathogènes tout en répondant aux exigences commerciales. La biodiversité agronomique est alors vue comme la clé de la sécurité alimentaire et de la santé humaine. Dans le mélange utilisé, les variétés doivent être présentes dans les mêmes proportions et avoir des phénotypes similaires, dont une sensibilité aux maladies inférieures à un seuil défini par des experts. Cependant, en 1979, en raison des fortes épidémies d'oïdium sur les variétés d'orge au Danemark, les sociétés semencières ont été autorisées à vendre des mélanges de variétés d'orge (Finckh et al., 2000).

Un autre frein à l'utilisation des mélanges variétaux est qu'elle est souvent dite incompatible avec l'agriculture moderne organisée autour de la mécanisation et contraignante lors de la production (Finckh, 2008). En effet, suivant les secteurs d'activités, il est important de pouvoir distinguer les variétés au moment de la récolte. Pour des raisons de gestion des cultures, il est aussi préférable d'avoir des récoltes qui arrivent à maturité en même temps et qui ont une qualité homogène pour que les agriculteurs rencontrent moins de difficultés pratiques (Burdon et al., 2016). Mais selon les variétés, les caractéristiques agronomiques varient et ne répondent pas forcément à la même demande économique (Wolfe, 1992). Toutefois, une bonne gestion des mélanges permet de contourner ces contraintes. En 2000, 13% de la superficie de blé d'hiver de l'Oregon et 18% de celle de l'État de Washington sont cultivées en mélanges variétaux, sans présenter de difficultés agronomiques ou commerciales (Mundt, 2002).

1.6.4 Les mélanges de cultivars et les mélanges multilignés

Il existe deux grands types de mélanges variétaux : les mélanges de cultivars et les mélanges multilignés. Les mélanges de cultivars, ou associations de cultivars, sont composés de variétés qui diffèrent les unes des autres par leur phénotype et leur résistance. Elles peuvent être un frein pour les agriculteurs car plus difficiles à gérer. Les mélanges multilignés sont constitués de variétés dites quasi-isogéniques, c'est à dire qu'elles sont presque identiques d'un point de vue phénotypique et qu'elles ne diffèrent que par leur résistance (Browning and Frey, 1969). Le concept de variétés multilignés est proposé en 1952 pour contrôler une maladie de l'avoine (Jensen, 1952; Wolfe, 1985). Le processus de sélection variétale pour ce type de mélanges demande plus de temps et d'investissements que pour les mélanges de cultivars (Browning and Frey, 1969). Contrairement aux mélanges de cultivars, les mélanges multilignés facilitent le travail des agriculteurs car ils permettent d'avoir des plantes calibrées, avec une floraison synchronisée facilitant la récolte et l'utilisation des engins mécanisés, mais également des qualités nutritionnelles proches pour faciliter la vente.

Les mélanges variétaux commercialisés que j'ai pu recenser sont des variétés multilignés et majoritairement des variétés de céréales. En 1963, la toute première variété multilignée *Miramar 63* est développée et utilisée contre la rouille jaune du blé en Colombie. Elle est composée de 10 lignées. Deux ans plus tard, elle commence à devenir sensible à la maladie et elle est remplacée par la nouvelle variété *Miramar 65*. Aujourd'hui, elle n'est quasiment plus utilisée (Browning and Frey, 1969). Puis aux Pays-bas, dans les années 70, la première

compagnie européenne de sélection variétale Zelder développe une variété multilignée appelée “Tumult”, composé de 7 lignées (Groenewegen, 1977). Elle est mise sur le marché 10 ans plus tard pour contrer les épidémies de rouille jaune du blé en Europe. Cette variété n’a pas conquis les agriculteurs qui ont entre temps eu de bons rendements avec des variétés traditionnelles (Louwaars, 2018). Au Etats-Unis, deux variétés multilignées sont également développées contre la rouille jaune du blé : la variété “Crew” produite en 1983 et “Rely” en 1993 (Allan et al., 1983, 1993). Au Japon, une première variété multilignée “Sasanishiki” est commercialisée en 1995 contre la pyriculariose du riz, puis elle est remplacé par “Koshihikari” en 2005. Cette variété est toujours utilisée (Fukuoka and Okuno, 2019). En dehors des céréales, les variétés multilignées “Castillo” et “Colombia” sont commercialisées contre la rouille orangée du caféier en Colombie (Moreno R et al., 1990; Alvarado and Moreno, 2005). L’utilisation commerciale de ces variétés multilignées est efficace pour lutter contre les épidémies.

1.7 Les bénéfices des mélanges variétaux

Les mélanges variétaux sont considérés comme efficaces car ils solliciteraient des mécanismes écologiques impliqués dans la régulation des maladies des plantes. Parmi les mécanismes évoqués, les effets de dilution, d’interception, de compétition et de prémunition permettraient de contraindre la propagation de la maladie au sein de la population de plantes hôtes (Borg et al., 2018). Cependant, étudier expérimentalement ces différents mécanismes et les stratégies de contrôle dans lesquelles ils interviennent est techniquement difficile au vu des possibles besoins spatiaux et temporels. Le manque de connaissances lié à ces difficultés peut être exploré à partir de modèles mathématiques ou computationnels. Ci-après, je teste ces mécanismes sur la base de modèles épidémiologiques simples pour évaluer leurs effets dans des mélanges de variétés sensible et résistante.

1.7.1 L’effet de dilution

Dans le cadre d’un mélange de variétés sensible et résistante, l’effet de dilution limite la propagation d’un génotype avirulent car la densité d’hôtes sensibles diminue (Borg et al., 2018).

L’effet de dilution peut se modéliser en utilisant un modèle de type sain-infecté (Kermack and McKendrick, 1927). Il est constitué de deux types de compartiments : les hôtes sains, S ,

et les hôtes infectés, I . Les infections se produisent par contact direct entre les hôtes S et les hôtes I via un taux de transmission β . Dans le cas d'un mélange composé d'une variété sensible et d'une variété résistante exposées à un génotype avirulent (infectant uniquement la variété sensible), le modèle se compose d'hôtes sains sensibles S_s , d'hôtes sains résistants S_r , ainsi que d'hôtes sensibles infectés par le génotype avirulent I_s (Figure 3).

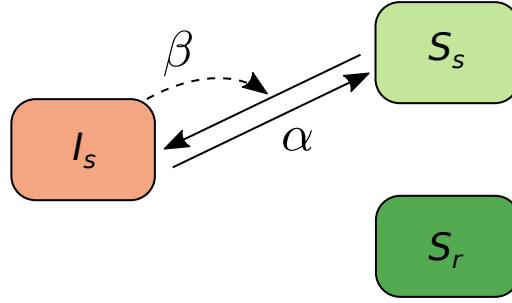


FIGURE 3 – Schéma pour modéliser l'effet de dilution.

Le modèle ne considère ni mortalité ni guérison dans un souci de simplicité. Les hôtes sensibles restent infectés (I_s) jusqu'à ce qu'ils soient récoltés et replantés à un taux α . La taille de la population d'hôtes sensibles et résistants est constante et peut s'écrire $N = S_s + S_r + I_s$.

Le modèle se traduit sous forme d'un système d'équations différentielles de la forme suivante, dans lequel le point dénote la dérivée par rapport au temps t :

$$\dot{S}_s = -\beta I_s S_s + \alpha I_s, \quad (1)$$

$$\dot{I}_s = \beta I_s S_s - \alpha I_s, \quad (2)$$

$$\dot{S}_r = 0, \quad (3)$$

où les conditions initiales sont $S_s(0) = (1 - p)N - i_0$, $S_r(0) = pN$ et $I_s(0) = i_0$, avec p la proportion d'hôtes résistants dans le mélange. En utilisant $S_s + I_s = (1 - p)N$, le modèle devient

$$\dot{I}_s = \beta I_s ((1 - p)N - I_s) - \alpha I_s. \quad (4)$$

À l'équilibre ($\dot{I}_s = 0$), on a $\bar{I}_s = 0$, l'équilibre sans maladie, ou bien l'équilibre endémique suivant :

$$\bar{I}_s = (1 - p)N - \frac{\alpha}{\beta}. \quad (5)$$

La barre dénote l'expression à l'équilibre de la variable. Le nombre de reproduction de base de l'agent pathogène, $R_0 = \frac{\beta N}{\alpha}$, correspond au nombre moyen d'infections générées par un individu infecté initialement dans une culture pure de variété sensible (Madden et al., 2007). L'équilibre $\bar{I}_s = 0$ est asymptotiquement stable si $R_0(1-p) \leq 1$. Dans ce cas, le deuxième équilibre \bar{I}_s est instable. Inversement, le deuxième équilibre \bar{I}_s existe et est asymptotiquement stable si $R_0(1-p) > 1$ et $\bar{I}_s = 0$ devient instable. La prévalence à l'équilibre (la proportion d'hôtes infectés) est

$$P = \frac{\bar{I}_s}{N} = 1 - p - \frac{\alpha}{\beta N} = 1 - p - \frac{1}{R_0}. \quad (6)$$

La prévalence de la maladie est décroissante et linéaire en fonction de p ce qui met en évidence l'effet de dilution dans le mélange (Figure 5). La proportion d'hôtes résistants réduit la probabilité de rencontre avec le génotype avirulent. L'effet de dilution est un mécanisme connu en épidémiologie de manière générale (Ostfeld and Keesing, 2012). En épidémiologie végétale, l'effet de dilution a également été abordé dans le modèle de Leonard (1969), qui montre que le niveau de maladie décroît à mesure que la proportion d'hôtes résistants dans le mélange augmente. L'effet de dilution a également été observé dans des études empiriques (Mundt and Browning, 1985). Toutefois, ce mécanisme semble limité car si le génotype pathogène évolue et contourne la résistance utilisée, l'effet de dilution n'a plus lieu (voir section 1.7.3).

1.7.2 L'effet d'interception

L'effet d'interception/barrière serait dû à l'interception par les plantes résistantes des propagules (spores) émises par le génotype avirulent (Finckh et al, 2000). Pour modéliser l'interception des spores, un compartiment spores Z est ajouté au modèle précédent (Figure 4). Les spores sont produits à un taux ζ par les hôtes sensibles infectés (I_s). Les spores vont infecter les hôtes sains sensibles avec une probabilité σ . Au sein du mélange, les spores se déposent à un taux δ_s sur les hôtes sensibles sains et infectés $(S_s + I_s) = (1-p)N$ et à un taux δ_r sur les hôtes résistants sains $S_r = pN$. Les spores se perdent sans rencontrer d'hôtes à un taux λ .

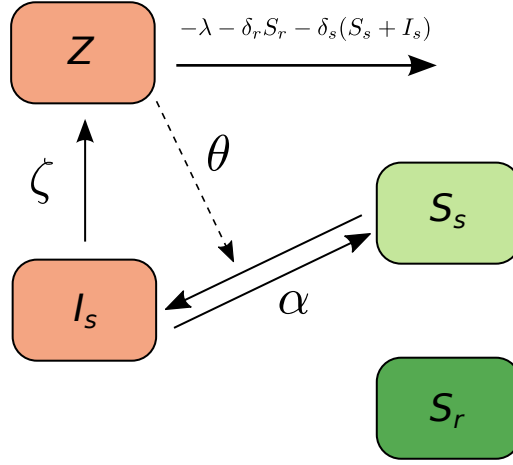


FIGURE 4 – Schéma pour modéliser l'effet d'interception.

Le système s'écrit

$$\begin{aligned}
 \dot{Z} &= \zeta I_s - \lambda Z - (\delta_r S_r + \delta_s (S_s + I_s)) Z, \\
 \dot{S}_s &= -\sigma \delta_s Z S_s + \alpha I_s, \\
 \dot{S}_r &= 0, \\
 \dot{I}_s &= \sigma \delta_s Z S_s - \alpha I_s,
 \end{aligned} \tag{7}$$

où les conditions initiales sont $Z(0) = z_0$, $S_s(0) = (1 - p)N - i_0$, $S_r(0) = pN$ et $I_s(0) = i_0$. Soit $\theta = \sigma \delta_s$. Comme $S_s + I_s = (1 - p)N$, le système devient

$$\begin{aligned}
 \dot{Z} &= \zeta I_s - (\lambda + \delta_s(1 - p)N + \delta_r pN) Z, \\
 \dot{I}_s &= \theta Z((1 - p)N - I_s) - \alpha I_s.
 \end{aligned} \tag{8}$$

A l'équilibre ($\dot{Z} = 0$, $\dot{I}_s = 0$), on a $\bar{Z} = \bar{I}_s = 0$, l'équilibre sans maladie, ou bien l'équilibre endémique suivant :

$$\bar{Z} = \frac{\zeta \bar{I}_s}{\lambda + N(\delta_s(1 - p) + \delta_r p)}, \tag{9}$$

et

$$\dot{I}_s = 0 = \beta(\delta_s, \delta_r, p) \bar{I}_s ((1 - p)N - \bar{I}_s) - \alpha \bar{I}_s, \tag{10}$$

avec $\beta(\delta_s, \delta_r, p) = \frac{\zeta \theta}{\lambda + N(\delta_s(1 - p) + \delta_r p)}$ le taux de transmission des spores émises par \bar{I}_s sur

les hôtes sains sensibles. Cela donne

$$\bar{I}_s = (1 - p)N - \frac{\alpha}{\beta(\delta_s, \delta_r, p)}. \quad (11)$$

La prévalence à l'équilibre est

$$P = \frac{\bar{I}_s}{N} = 1 - p - \frac{\alpha}{\beta(\delta_s, \delta_r, p)N}, \quad (12)$$

La proportion d'hôtes résistants p et la capacité d'interception des spores par les variétés (δ_r et δ_s) modifient le taux de transmission $\beta(\delta_s, \delta_r, p)$. Comme le montre la Figure 5, dans un mélange phénotypiquement homogène ($\delta_r = \delta_s$), il n'y a pas d'effet interception qui s'ajoute à l'effet de dilution.

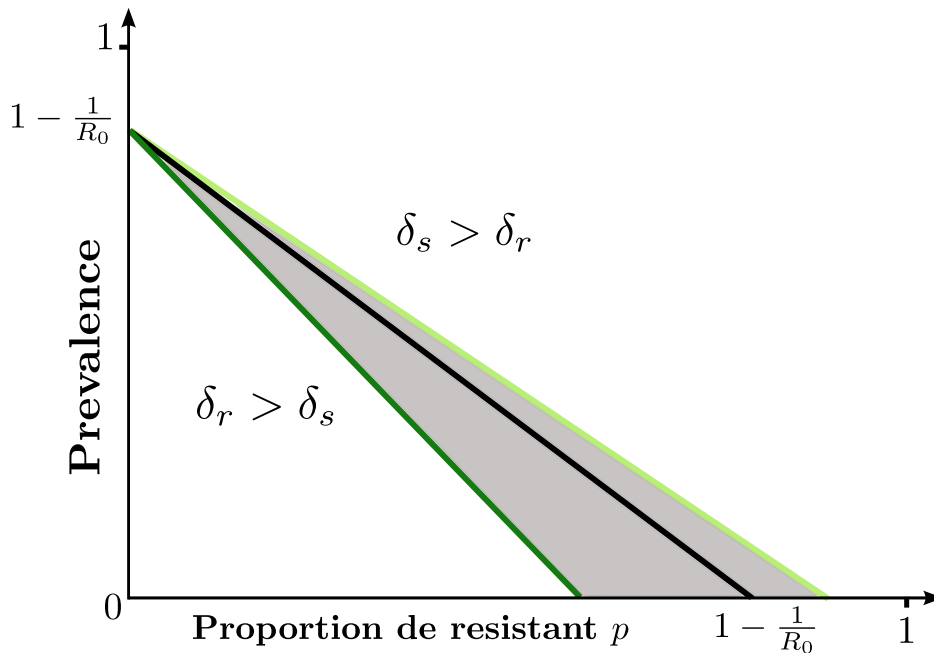


FIGURE 5 – **Effets dilution et interception.** Prévalence à l'équilibre de la maladie en fonction de la proportion d'hôtes résistants, p , dans le mélange. La ligne noire représente l'effet dilution et correspond également au cas où les variétés sensibles et résistantes sont phénotypiquement homogènes, c'est-à-dire qu'elles ont la même capacité d'interception des spores ($\delta_r = \delta_s$). La ligne verte foncée représente le cas où la variété résistante intercepte plus efficacement les spores ($\delta_r > \delta_s$). La ligne verte claire représente le cas où la variété sensible intercepte mieux les spores que la variété résistante ($\delta_s > \delta_r$). Les paramètres δ_r et δ_s correspondent respectivement au taux d'interception des spores par les hôtes résistants et les hôtes sensibles. Dans les deux cas, le δ_s est fixe et le δ_r varie. La zone grisée représente l'effet de l'interception des spores sur la prévalence. On voit que l'effet d'interception peut être négatif ou positif en termes de prévalence. On ne peut donc pas parler d'effet barrière en général.

En revanche, une meilleure interception des spores par les plantes résistantes ($\delta_r > \delta_s$) se surajoute à l'effet de dilution à mesure que la proportion d'hôtes résistants augmente dans le mélange. Par conséquent, la proportion de plantes résistantes à introduire dans le mélange pour éradiquer la maladie est réduite. Dans ce cas, l'effet barrière, comme défini dans la littérature, intervient et joue un rôle dans la réduction de la maladie. Les études expérimentales suggérant que l'effet barrière pourrait contribuer à l'efficacité des mélanges variétaux supposent donc implicitement que la variété résistante intercepte toujours plus efficacement les spores que la variété sensible (Wolfe, 1985; Finckh and Mundt, 1992). Par ailleurs, aucun modèle mathématique ne semble étudier l'effet barrière dans le cas d'un mélange de variétés sensibles et résistantes.

La résistance et la capacité d'interception des spores sont deux caractères indépendants. Une plante sensible pourrait tout aussi bien intercepter plus efficacement les spores qu'une plante résistante (de par sa taille par exemple). Dans ce cas, une meilleure interception des spores par la variété sensible favorise les infections. Les résultats de la Figure 5 montrent un effet d'interception équivoque. Lorsque les plantes sensibles interceptent mieux ($\delta_s > \delta_r$), à mesure que la proportion d'hôtes résistants augmente dans le mélange, la prévalence devient supérieure au cas où les capacités d'interception sont équivalentes ($\delta_s = \delta_r$). On ne peut donc pas parler d'effet barrière en général.

1.7.3 L'effet de compétition

Dans un mélange, la variété sensible peut être exposée à plusieurs génotypes pathogènes. Dans ce cas, il y a une compétition d'exploitation (indirecte) entre les génotypes pathogènes pour les hôtes de la variété sensible. L'effet de compétition entre génotypes pathogènes pour un même hôte est supposé être lié à la diversité de variétés dans les mélanges mais difficile à mettre en évidence (Garrett and Mundt, 1999). La compétition devrait modifier la densité et la fréquence des génotypes pathogènes dans la population (Mundt, 2002).

Pour illustrer ce troisième mécanisme, le modèle considère un génotype virulent, adapté à la variété résistante (Figure 6). Le génotype virulent peut infecter les hôtes sensibles et résistants. Le nouveau modèle comporte deux nouveaux compartiments qui sont les hôtes sensibles infectés par le génotype virulent (J_s) et les hôtes résistants infectés par le génotype virulent (J_r). Le modèle ne tient pas compte des coinfections, c'est-à-dire des hôtes sensibles co-infectés par des génotypes avirulent et virulent. Un coût de virulence c réduit le taux de transmission du génotype virulent, qui devient $\beta(1 - c)$, sur les hôtes sensibles comme résis-

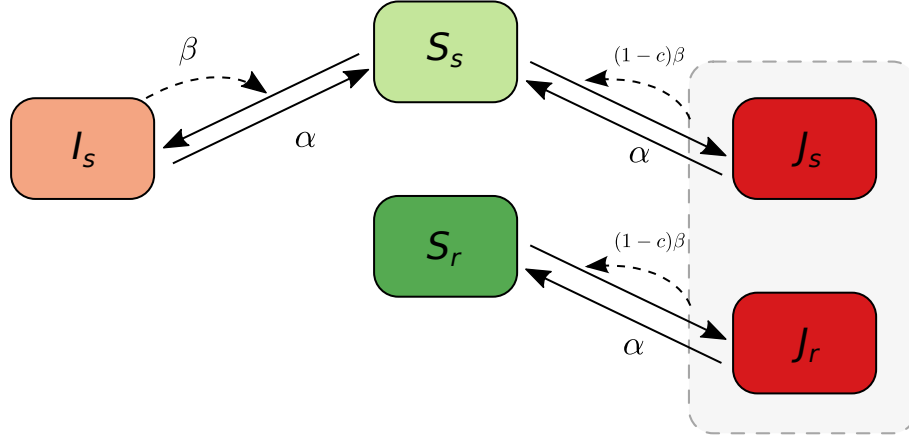


FIGURE 6 – Schéma pour le modèle (14).

tants.

Pour l'étude de la compétition, on fait abstraction de la la dynamique des spores. Le modèle est en dimension 5 et s'écrit

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_s &= -\beta I_s S_s - (1-c)\beta(J_s + J_r)S_s + \alpha(I_s + J_s), \\
 \dot{S}_r &= -(1-c)\beta(J_s + J_r)S_r + \alpha J_r, \\
 \dot{I}_s &= \beta I_s S_s - \alpha I_s, \\
 \dot{J}_s &= (1-c)\beta(J_s + J_r)S_s - \alpha J_s, \\
 \dot{J}_r &= (1-c)\beta(J_s + J_r)S_r - \alpha J_r,
 \end{aligned} \tag{13}$$

où les conditions initiales sont $I_s(0) = J_s(0) = J_r(0) = i_0$. En définissant $S_s + I_s + J_s = (1-p)N$ et $S_r + J_r = pN$, le modèle se réécrit

$$\begin{aligned}
 \dot{I}_s &= \beta I_s ((1-p)N - I_s - J_s) - \alpha I_s, \\
 \dot{J}_s &= (1-c)\beta(J_s + J_r) ((1-p)N - I_s - J_s) - \alpha J_s, \\
 \dot{J}_r &= (1-c)\beta(J_s + J_r) (pN - J_r) - \alpha J_r.
 \end{aligned} \tag{14}$$

Le modèle présente potentiellement 4 équilibres : (i) un équilibre sans maladie $(0, 0, 0)$ où la prévalence est $P = 0$, (ii) un équilibre avec uniquement des infections par le génotype avirulent $(\bar{I}_s, 0, 0)$, où \bar{I}_s correspond à la formule dans la section 1.7.1 (si et seulement si le nombre de reproduction du génotype avirulent $R_a = R_0(1-p) > 1$), (iii) un équilibre avec

uniquement des infections par le génotype virulent $(0, \bar{J}_s, \bar{J}_r)$ où

$$\begin{aligned}\bar{J}_s &= \frac{(1-p)(\beta N(1-c) + \alpha)}{\beta(1-c)}, \\ \bar{J}_r &= \frac{p(\beta N(1-c) - \alpha)}{\beta(1-c)},\end{aligned}\tag{15}$$

(si et seulement si le nombre de reproduction du génotype virulent $R_v = R_0(1-c) > 1$) et où la prévalence est égale à

$$P = \frac{\bar{J}_s + \bar{J}_r}{N} = 1 - \frac{\alpha}{\beta(1-c)N}.\tag{16}$$

Le quatrième et dernier équilibre est un équilibre de coexistence avec des infections produites par les génotypes avirulent et virulent $(\bar{I}_s, \bar{J}_s, \bar{J}_r)$ où

$$\begin{aligned}\bar{I}_s &= \frac{(c-p)N}{c}, \\ \bar{J}_s &= \frac{\beta(1-c)pN - \alpha c}{\beta c}, \\ \bar{J}_r &= \frac{\beta(1-c)pN - \alpha c}{\beta(1-c)},\end{aligned}\tag{17}$$

si et seulement si $c > p$ et $p > \frac{c}{R_0(1-c)}$. La prévalence est égale à

$$P = \frac{\bar{I}_s + \bar{J}_s + \bar{J}_r}{N} = 1 - \frac{\alpha}{\beta(1-c)N}.\tag{18}$$

Les conditions de stabilité des différents équilibres sont détaillées dans l'*Appendix 2.7*.

En l'absence de coût de virulence, l'équilibre de coexistence n'existe pas. De plus, l'une des conditions de stabilité ($R_0 p < \frac{c}{1-c}$) de l'équilibre avec uniquement des infections par le génotype avirulent $(\bar{I}_s, 0, 0)$ n'est plus respectée. Les génotypes virulents sont les seuls à pouvoir s'établir à l'équilibre, comme attendu.

La projection de la prévalence en fonction de la proportion de résistants permet de visualiser les différents équilibres (Figure 7). La zone rose correspond à la zone d'existence du génotype avirulent et d'exclusion du génotype virulent, correspondant à l'équilibre $(\bar{I}_s, 0, 0)$. Elle met en évidence l'effet de dilution caractérisé dans la section 1.7.1. La zone bleue correspond à la zone d'existence du génotype virulent et d'exclusion du génotype avirulent, corres-

pondant à l'équilibre $(0, \bar{J}_S, \bar{J}_R)$. Comme le génotype virulent peut infecter de manière équivalente les variétés sensible et résistante, la prévalence ne dépend pas de la proportion de plante résistante. La zone violette correspond à la coexistence des génotypes avirulent et virulent. Les lignes en pointillé (prévalence du génotype avirulent) et en tiret (prévalence du génotype virulent) mettent en évidence l'effet de compétition entre les deux génotypes pathogènes pour les hôtes sensibles.

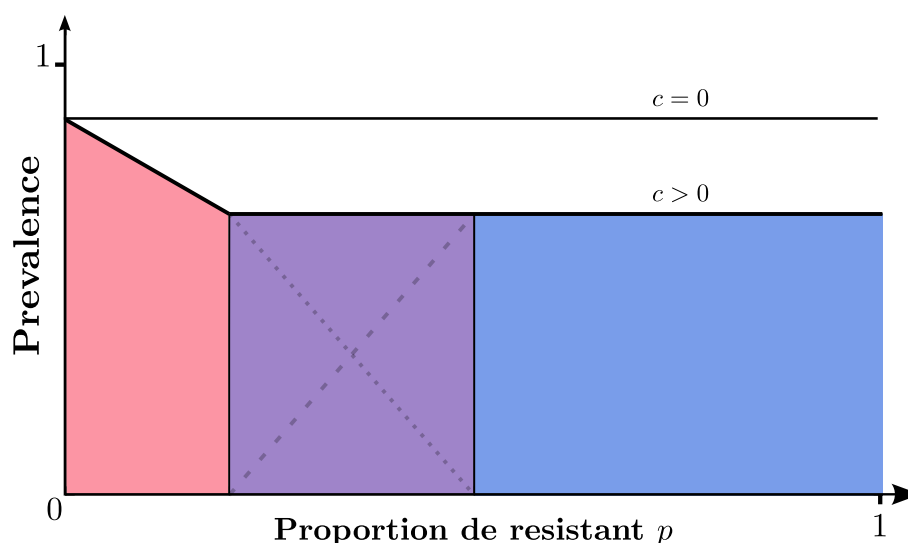


FIGURE 7 – **Effet de compétition.** Prévalence à l'équilibre de la maladie en fonction de la proportion d'hôtes résistants dans le mélange. La droite noire représente la prévalence à l'équilibre quand le coût de virulence c est nul et que seuls les génotypes virulents peuvent infecter. La zone rouge représente l'équilibre avec uniquement des infections par le génotype avirulent $(\bar{I}_S, 0, 0)$, la zone violette représente l'équilibre de coexistence des génotypes avirulent et virulent $(\bar{I}_S, \bar{J}_S, \bar{J}_R)$, la zone bleue représente l'équilibre avec uniquement des infections par le génotype virulent $(0, \bar{J}_S, \bar{J}_R)$. La ligne en pointillé représente la prévalence du génotype avirulent et la ligne en tiret, la prévalence du génotype virulent dans l'équilibre de coexistence.

Les modèles qui incluent la compétition entre génotypes pathogènes s'intéressent aux dynamiques évolutives (Groth, 1976; Marshall, 1989; Lannou and Mundt, 1996). Ils montrent que la compétition joue un rôle dans la sélection de génotypes pathogènes plus ou moins virulents. La Figure 7 étend ces résultats en montrant que la compétition permet la coexistence de deux génotypes pathogènes.

De plus, la Figure 7 montre que bien que les mécanismes écologiques de dilution et de compétition soient présents, l'utilisation d'une culture pure de variété résistante est aussi efficace qu'un mélange pour réduire la prévalence de la maladie. Aussi, la compétition ne semble pas expliquer l'efficacité des mélanges car la prévalence est constante dans la zone de coexistence.

Paramètre	Définition	Note
β	taux de transmission du pathogène	
α	taux de récolte et replantation des hôtes	
p	proportion d'hôtes résistants dans le mélange	$p \in [0, 1]$
R_0	nombre de reproduction de base	$R_0 > 1$
P	prévalence à l'équilibre	$P \in [0, 1]$
ζ	taux de production des spores par les hôtes sensibles infectés	
σ	taux de contact des spores avec les hôtes sains sensibles	
λ	taux de perte de spores	
δ_s, δ_r	taux d'interception des spores par des hôtes sensible et résistants, respectivement	
θ	taux d'infection des spores sur les hôtes sensibles	
c	coût de virulence	$c \in [0, 1]$
Variable	Définition	
S_s	densité des hôtes sains sensibles	
S_r	densité des hôtes sains résistants	
I_s	densité des hôtes sensibles infectés par le génotype avirulent	
Z	densité de spores du génotype avirulent	
J_s	densité des hôtes sensibles infectés par le génotype virulent	
J_r	densité des hôtes résistants infectés par le génotype virulent	

TABLE 2 – Variables et paramètres des modèles présentés dans la section 1.7

1.7.4 L'effet de prémunition

Le dernier mécanisme qui pourrait expliquer l'efficacité observée des mélanges est l'effet de prémunition. Il est également appelé *priming* et cette terminologie sera utilisée dans l'ensemble du manuscrit. L'induction du *priming* repose sur des interactions gène-pour-gène (GPG) (Flor, 1971).

Dans le cas des pathogènes biotrophes (se nourrissant des tissus sains de la plante), l'interaction non-compatible entre un génotype avirulent et une plante résistante conduit à une réponse hypersensible (HR) : la plante va bloquer l'infection en détruisant ses propres cellules localisées autour du point de contact avec le génotype avirulent (Durrant and Dong, 2004). Suite à cette HR a lieu une période de latence de 24h pendant laquelle la concentration en acide salicylique augmente rapidement dans l'ensemble des tissus de la plante (Durrant and Dong, 2004). Cette induction hormonale est responsable de la mise en place de la résistance systémique acquise (SAR) (Métraux et al., 1990). Peu de données existent quant à l'établissement de la SAR et sa durée d'action, mais dans l'une de leurs études sur la tomate et *Phytophthora infestans*, Fu and Dong (2013) indiquent qu'elle peut durer plusieurs semaines après son induction et que le niveau d'acide salicylique peut être maintenu 7 jours. La SAR a pour conséquence de réduire le succès d'infection par des génotypes virulents et de diminuer la sporulation des lésions infectieuses (Lannou et al., 1995). De plus, l'induction de cette résistance permet à la plante de résister partiellement aux futures attaques d'un large spectre d'agents pathogènes, comprenant les virus, les bactéries et les champignons (Verberne et al., 2000; Durrant and Dong, 2004; Mishina and Zeier, 2007). C'est l'induction de cette réponse de défense spécifique qui peut être défini comme du *priming* immunitaire (Tellier and Brown, 2008).

Puisque l'activation du *priming* repose sur des interactions GPG spécifiques, le choix des variétés à utiliser est crucial. Il faut connaître l'agent pathogène cible et son polymorphisme génétique au locus de virulence. Cette connaissance permet de choisir spécifiquement les résistances pour les variétés et ainsi maximiser les interactions GPG avec les agents pathogènes et par conséquent le *priming*. Les mélanges variétaux doivent être pensés sur un temps relativement long puisque les populations d'agents pathogènes peuvent évoluer.

Les études expérimentales sur le *priming* sont peu nombreuses. Pourtant, Finckh et al. (2000) présentent des résultats intéressants de Vallavieille-Pope et Goyeau (non publiés). Ils montrent une augmentation de la réduction de la rouille jaune du blé de 26% lorsque le

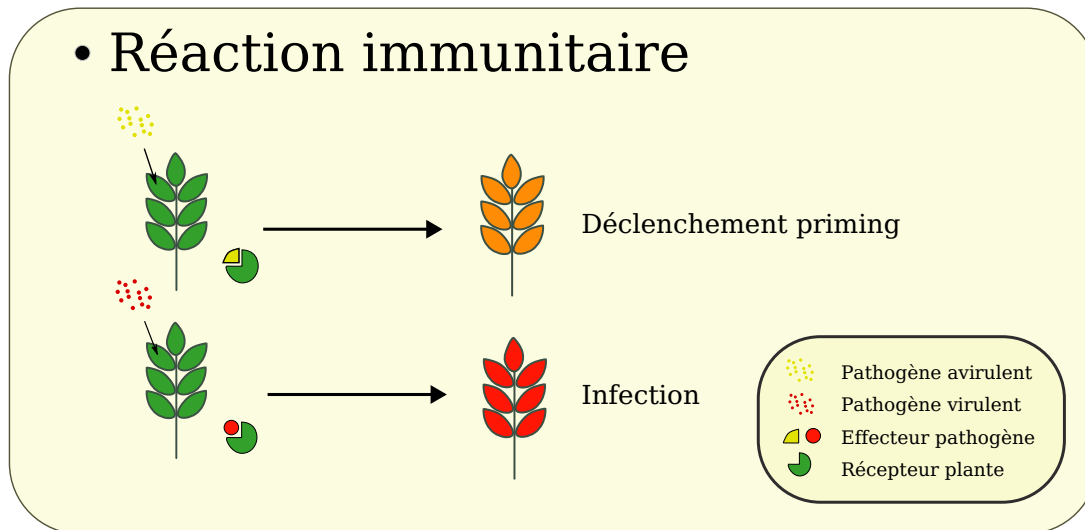


FIGURE 8 – Mécanisme de la mise en place du *priming* chez une plante résistante.

mélange de variétés sensible et résistant est exposé à une grande quantité d'inoculum d'un génotype avirulent comparé à un mélange non exposé. Une étude sur l'oïdium de l'orge confirme que le *priming* réduit les infections si le génotype avirulent est inoculé avant le génotype virulent sur la plante résistante (Chin and Wolfe, 1984). Sur la rouille jaune du blé, le *priming* induit une réduction de l'efficacité d'infection d'un génotype virulent de 44%, et une réduction de l'expansion des lésions de 7,7%, deux jours après inoculation d'un génotype avirulent (Calonnec et al., 1996).

Au début de ma thèse, je n'ai trouvé qu'un seul modèle s'intéressant au *priming* dans les mélanges. A partir du simulateur épidémiologique EPIMUL (conçu pour simuler des épidémies dans différents environnements dont les mélanges variétaux), le modèle montre que le *priming* ralentit le développement de l'épidémie et permet un meilleur contrôle de la maladie (Lannou et al., 1995). Toutefois, d'autres modèles tiennent compte du *priming* chez les invertébrés (Tidbury et al., 2012) et des analogies existent avec les bactéries (Fineran et al., 2014).

Nous avons vu que les effets de dilution, d'interception et de compétition n'expliquent pas les bénéfices des mélanges variétaux sur la prévalence de la maladie comparativement aux cultures pures de variété résistante. Après avoir mis en évidence les limites de ces effets, il me semble pertinent d'intégrer le *priming* dans le modèle (14). Cette extension sera le sujet du chapitre 2.

1.8 Problématique et structure de la thèse

Ma thèse intervient alors que nous prenons peu à peu conscience de la nécessité de changer de mode de production. Je cherche à améliorer des solutions écologiques et durables pour contrôler les maladies des plantes. Ces solutions ont pour objectif d'affranchir les agriculteurs des pesticides et de préserver les ressources génétiques des variétés cultivées en limitant l'émergence de nouvelles maladies. Dans cette optique, je me suis intéressée à l'utilisation des mélanges variétaux et à leurs effets sur les populations d'agents pathogènes tout en tenant compte du *priming* induit par les interactions entre les plantes et les pathogènes pour comprendre les mécanismes épidémiologiques et évolutifs impliqués.

Un grand nombre d'expérimentations ont été menées sur les mélanges variétaux et leur efficacité n'est plus à démontrer (Borg et al., 2018; Reiss and Drinkwater, 2018; Kristoffersen et al., 2020) mais, comme je l'ai présenté précédemment, le *priming* est peu considéré dans ces recherches. Mon projet de thèse a pour objectif de montrer l'importance de l'immunité des plantes dans les mélanges variétaux pour optimiser leur utilisation, leur gestion et améliorer la durabilité des résistances utilisées. La problématique de ma thèse repose sur deux questions principales : est-ce que le *priming* permet d'expliquer l'efficacité observée des mélanges variétaux en termes de réduction des maladies? Est-ce que le *priming* accentue les effets de mécanismes écologiques déjà présents dans les mélanges variétaux (dilution, compétition)?

J'ai réalisé des modèles épidémiologiques et des analyses mathématiques appliquées à la biologie et l'écologie pour quantifier la prévalence de la maladie dans les mélanges. Les modèles présentés ont fait l'objet d'analyses analytiques les plus complètes possibles. Le développement d'algorithmes programmés en Python a permis de simuler numériquement les modèles dans le cas où les analyses mathématiques étaient incomplètes. Dans une démarche de transparence et de reproductibilité des résultats, j'ai développé des applications disponibles en ligne à partir des plates-forme GitHub et Streamlit. Ces applications permettent de manipuler les paramètres des modèles et de visualiser leurs effets sur les figures présentées dans les chapitres 3 et 4. Trois modèles basés sur des interactions GPG ont été développés et chacun tient compte du *priming*.

Dans le chapitre 2, le modèle considère un mélange de deux variétés, une sensible et une résistante, ainsi qu'une population d'agents pathogènes constitué de deux génotypes, un génotype avirulent et un génotype virulent. Ce premier modèle a pour but (i) de mettre en évi-

dence l'impact du *priming* sur la dynamique de la maladie dans le cas d'un mélange simple et (ii) d'estimer quelle proportion de variétés sensibles et résistantes permet de minimiser la prévalence de la maladie.

Dans le chapitre 3, le modèle considère un mélange de n variétés résistantes présentes en proportions égales et une population de pathogène avec des génotypes capables d'infecter une ou plusieurs de ces variétés. Cette fois-ci, le modèle a pour but (i) de mettre en évidence l'existence d'un nombre précis de variétés à utiliser dans un mélange pour éradiquer la maladie et (ii) de montrer comment le *priming* accentue les effets bénéfiques du mélange.

Dans le chapitre 4, le modèle considère un mélange de deux variétés résistantes et une population de 3 génotypes pathogènes, deux génotypes capables d'infecter l'une ou l'autre des deux variétés et un génotype super-virulent (capable d'infecter les deux variétés). Ce troisième modèle m'a permis de revenir sur des hypothèses fortes du second modèle. Il a pour but de tester (i) si une proportion déséquilibrée des deux variétés résistantes permet de minimiser la prévalence de la maladie comparée à des cultures pures et si c'est le cas, (ii) identifier la variété à utiliser en plus grande proportion.

**TAKING ADVANTAGE OF PATHOGEN
DIVERSITY AND IMMUNE PRIMING TO
MINIMIZE DISEASE PREVALENCE IN
HOST MIXTURES : A MODEL**

2.1 Résumé étendu

Comme ont pu le montrer un certain nombre d'études expérimentales, les mélanges variétaux sont une méthode prometteuse pour contrôler les maladies des plantes dans les milieux agricoles. Un mécanisme intervenant au sein des mélanges variétaux est l'immunité des plantes, qui est un élément clé pour contrer les populations de pathogènes polymorphes (présence de plusieurs génotypes). En effet, cette immunité permet une protection croisée induite par le *priming*, par laquelle les plantes capables de résister à l'infection par des génotypes pathogènes spécifiques deviennent plus résistantes à d'autres génotypes pathogènes. Étonnamment, ce phénomène était jusqu'à présent absent des modèles mathématiques visant à concevoir des mélanges variétaux. Ce premier chapitre a pour but d'explorer l'effet de la diversité de pathogènes et du *priming* sur l'efficacité des mélanges variétaux à minimiser la prévalence de la maladie.

J'ai développé ce premier modèle épidémiologique pour explorer spécifiquement comment le *priming* affecte la coexistence de deux génotypes d'agents pathogènes dans des mélanges variétaux composés de deux génotypes d'hôtes et la prévalence de la maladie. Ici, le modèle considère un mélange de deux variétés, une sensible et une résistante, exposées à une population pathogène constituée de deux génotypes, un avirulent et un virulent. Sur la base des interactions gène-pour-gène (Flor, 1971), les hôtes de la variété sensible peuvent être infectés par les deux génotypes pathogènes tandis que les hôtes de la variété résistante peuvent uniquement être infectés par le génotype virulent. Je suppose qu'il existe un coût chez le génotype virulent pour avoir contourné la résistance. Ce coût réduit sa capacité de transmission et se traduit dans le modèle par un coût de virulence, c . Dans le cas où le génotype avirulent entre en contact avec un hôte de la variété résistante, les défenses de la plante sont activées et le *priming* se met en place. Ainsi, lors d'un futur contact avec le génotype virulent, le succès d'infection de celle-ci est réduit par le *priming*. Cette réduction du succès d'infection est prise en compte dans le modèle à l'aide d'un paramètre d'efficacité du *priming*, ρ . L'ensemble des interactions hôtes-pathogènes me donne un modèle d'équations différentielles en dimensions 4. J'effectue une analyse analytique complète du modèle à l'équilibre ainsi que des simulations numériques pour étudier la phase transitoire, c'est-à-dire la dynamique initiale de la maladie.

Premièrement, le modèle montre que les génotypes pathogènes avirulent et virulent peuvent coexister, bien qu'ils soient en compétition pour les hôtes de la variété sensible. De plus, le

priming va réduire la région de coexistence des génotypes avirulent et virulent dans l'espace des paramètres car il renforce la compétition pour les hôtes sensibles en "primant" les hôtes résistants. Deuxièmement, le *priming* permet d'obtenir un mélange unique d'hôtes résistants/sensibles correspondant à la réduction maximale de la prévalence de la maladie. En l'absence de *priming* ou si son efficacité est nulle, une culture pure de variété résistante réduit aussi fortement la prévalence de la maladie qu'un mélange variétal. L'avantage épidémiologique des mélanges variétaux sur une culture pure de variété résistante apparaît alors comme une conséquence directe du *priming* immunitaire. Ce résultat s'explique par l'existence d'une protection croisée indirecte entre les hôtes sensibles et résistants dans le mélange. En effet, dans la région de coexistence, le génotype virulent est en compétition avec le génotype avirulent pour les hôtes sensibles, ce qui réduit la prévalence sur les hôtes résistants. Parallèlement, les hôtes résistants protègent indirectement les hôtes sensibles en ne pouvant pas être infectés par le génotype avirulent, ce qui réduit sa transmission.

Finalement, l'utilisation d'un mélange optimal empêche l'émergence d'un génotype pathogène capable de contourner la résistance utilisée. Une plus faible proportion d'hôtes résistants dans le mélange réduit la prévalence sur ces mêmes hôtes et diminue la pression de sélection qui s'exerce sur le pathogène en terme de virulence. Par conséquent, le *priming* peut mieux protéger les hôtes résistants pendant l'épidémie et ainsi augmenter la durabilité du gène de résistance. Les résultats de ce premier chapitre soulignent l'importance de considérer le *priming* immunitaire pour concevoir des mélanges variétaux optimaux et durables.

2.2 Abstract

Host mixtures are a promising method for agroecological plant disease control. Plant immunity is key to the success of host mixtures against polymorphic pathogen populations. This results from priming-induced cross-protection, whereby plants able to resist infection by specific pathogen genotypes become more resistant to other pathogen genotypes. Strikingly, this phenomenon was thus far absent from mathematical models aiming at designing host mixtures. We developed a model to specifically explore how priming affects the coexistence of two pathogen genotypes in host mixtures composed of two host genotypes, and how it impacts disease prevalence. The main effect of priming is to reduce the coexistence region in the parameter space (due to cross protection), and to generate a singular mixture of resistant/susceptible hosts corresponding to the maximal reduction disease prevalence

(in absence of priming, a resistant pure stand is optimal). The epidemiological advantage of host mixtures over a resistant pure stand thus appears as a direct consequence of immune priming. We also showed that there is indirect cross-protection between host genotypes in a mixture. Moreover, the optimal mix prevents the emergence of a resistance-breaking pathogen genotype. Our results highlight the importance of considering immune priming to design optimal and sustainable host mixtures.

Keywords : cultivar mixtures, gene-for-gene, virulence, avirulent, polymorphism, induced resistance, systemic acquired resistance, priming

This article has been written by Pauline Clin, Frédéric Grogard, Ludovic Mailleret, Florence Val, Didier Andrivon and Frédéric Hamelin. It was published in *Phytopathology* and has received the Best Student Paper Award 2021 from the journal.

2.3 Introduction

Growing awareness of the negative impacts of pesticides on biodiversity and human health is increasingly driving the development of more sustainable methods to control plant diseases (Matthews, 2015). Until now, the main alternative to using pesticides against plant pathogens has been to breed genetically resistant plant varieties or cultivars and deploy them as pure stands (Wolfe and Ceccarelli, 2020). Under these conditions, pathogen populations often evolve and break down resistance genes after a few years, while a breeding program may require a least a decade (Brown, 2015; Zhan et al., 2015). More lasting control methods will require managing genetic resistances in time (Bargués-Ribera and Gokhale, 2020; Nilusmas et al., 2020b), and/or in space (Fabre et al., 2012, 2015; Djidjou-Demasse et al., 2017; Papaix et al., 2018; Rimbaud et al., 2018b,a; Rousseau et al., 2019; Watkinson-Powell et al., 2019; Burdon et al., 2020).

Host mixtures are one of the possible methods to achieve host diversification in space. They consist in growing several varieties of the same plant species in the same field and at the same time (Wolfe, 1985; Mundt, 2002). Host mixtures are or have been used against plant pathogens in various regions of the world, including Asia, Europe and North America (Finckh et al., 2000; Zhu et al., 2000; Mundt, 2002; Han et al., 2016; Reiss and Drinkwater,

2018). In the Yunnan province of China, a large-scale experiment on rice blast was carried out over two years with thousands of farmers (Zhu et al., 2000). Disease-susceptible rice varieties were planted in two-component mixtures with resistant varieties. The effectiveness was such that the fungicide treatments could be stopped in the following year. The overall prevalence (more specifically the percentage of rice stems that were showing symptoms) was reduced by 94% compared to pure stands. Although host mixtures have long been studied both theoretically (Kampmeijer and Zadoks, 1977; Jeger et al., 1981a; Ohtsuki and Sasaki, 2006) and experimentally (Jeger et al., 1981b; Wolfe, 1985; Zhu et al., 2000; Ben M'Barek et al., 2020), their design remains to be optimized to be more widely and efficiently used (Mikaberidze et al., 2015).

Host mixtures are often composed of resistant and susceptible plants in which resistance is qualitative, meaning that infection either succeeds or fails (as opposed to quantitative resistance, which only partially decreases the success of infection). The majority of studies of mixtures of quantitatively resistant host genotypes have shown relatively low levels of disease control (Mundt, 2002). By contrast, the Yunnan large-scale experiment mixed qualitatively resistant and susceptible varieties (Zhu et al., 2000). Qualitative resistance is often conferred by major resistance genes and driven by gene-for-gene interactions (Flor, 1971; Milgroom, 2015). Pathogen genotypes can then be classified into two types : the resistance-breaking (virulent) type, which can successfully infect both resistant and susceptible hosts, and the wild (avirulent) type, which can successfully infect susceptible hosts only. In biotrophic pathogens (those feeding on living host tissues), an interaction between a wild-type pathogen and a resistant genotype generally triggers a hypersensitive response : the plant blocks the infection process by killing its own cells around the point of infection.

Such a strong defense response may result in the plant being primed against future infections. Immune priming is defined as increased defense to pathogen infections following previous exposure to a pathogen or an elicitor (Tidbury et al., 2012). In the plant disease epidemiology literature, and in particular in host mixtures with gene-for-gene interactions, priming corresponds to the elicitation of specific defense responses which can lead to “induced resistance” (Lannou et al., 1995; Tellier and Brown, 2008). These defense responses include in particular the Systemic Acquired Resistance (SAR) (Vallad and Goodman, 2004; Walters et al., 2005; Conrath, 2011; Pastor et al., 2013). SAR is systematically induced when the aerial tissues of resistant plants are tentatively infected by a wild-type biotrophic pathogen (Ross, 1961; Vlot et al., 2008). This defense mechanism involves the activation of signaling path-

ways (usually the salicylic acid pathway in the case of biotrophic pathogen infections; (Pastor et al., 2013)), allowing SAR to be triggered and active in the entire plant (Cameron et al., 1999; Mishina and Zeier, 2007). SAR effects are long-lasting, and confer partial resistance against subsequent attacks by a broad spectrum of pathogens, including viruses, bacteria, and fungi (Verberne et al., 2000; Durrant and Dong, 2004; Mishina and Zeier, 2007). From now on, for the sake of generality and to avoid confusion with constitutive resistance mechanisms, we will use the term “priming” to denote “induced resistance”.

The epidemiological effectiveness of mixtures of resistant and susceptible plants can be explained by three main mechanisms (Wolfe, 1985; Mikaberidze et al., 2015) : (i) dilution of susceptible hosts in space, (ii) interception of pathogen transmission forms by resistant hosts (so-called “barrier effect”), and (iii) priming of resistant hosts by wild-type pathogen genotypes. For instance, in the Yunnan large-scale experiment, the prevalence was reduced from 20% to 1% on susceptible varieties in mixtures compared to pure stands. This suggests that resistant varieties indirectly protected susceptible varieties at the population scale, as expected from dilution and barrier effects. More surprisingly, the prevalence on resistant varieties significantly decreased from 2.3% to 1% in mixtures compared to pure stands. This means that susceptible varieties somehow protected resistant varieties, which may be due to a priming effect (Zhu et al., 2000). From a broader perspective, priming is considered as a key to the success of host mixtures. This is because the wild-type pathogen produces little or no symptoms on resistant hosts but triggers a long-lasting immune response protecting against subsequent infections from other pathogen genotypes (Lannou et al., 1995; Calonnec et al., 1996). However, priming was thus far mostly absent from mathematical models aiming at designing host mixtures.

This theoretical study aims at exploring the impact of priming on the efficiency of host mixtures against plant diseases. By means of mathematical analyses of a parsimonious model, we analyzed under which conditions the wild-type and resistance-breaking pathogen genotypes can coexist, and whether we can take advantage of pathogen diversity and priming to minimize disease prevalence. In particular, we explored whether susceptible hosts indirectly protect resistant hosts in a mixture, as experimentally observed (Chin and Wolfe, 1984; Zhu et al., 2000), and to what extent this effect is related to immune priming.

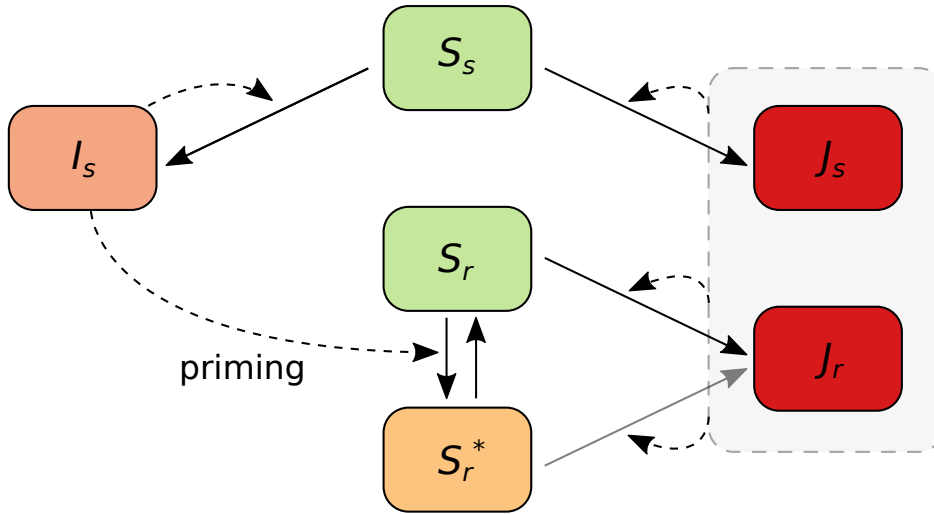


FIGURE 9 – Compartmental diagrams for the epidemiological model described by the differential equations (14). The model parameters and their meanings are listed in Table 13.

2.4 Modelling

We consider a mixture of susceptible and resistant plant hosts. Note that in plant pathology, the term “susceptible” means the opposite of resistant. We will stick to this terminology and we will refer to “uninfected” plants when it comes to epidemiology. However, uninfected plants will be denoted as S , in accordance with the reference SIR model in epidemiology. We will consider a continuous-time model with continuous planting and replanting best adapted to perennial crops in tropical regions (Madden et al., 2007). More specifically, we consider that the host is present yearlong and we ignore seasonality in climatic conditions for simplicity. This will allow us to identify the general mechanisms promoting the success (or failure) of host mixtures, which are expected to hold in annual crops as well.

We define as $0 \leq p \leq 1$ the proportion of resistant hosts in the mixture; $1 - p$ is the proportion of susceptible hosts. As we are interested in epidemiological dynamics in an agricultural context, p is assumed to be a constant. This parameter is a control variable in the hands of the grower.

We assume the resistance-breaking (RB) pathogen genotype incurs a cost which reduces its transmission rate by a factor $0 \leq c \leq 1$ relative to the wild-type (WT). The idea of a cost as a counterpart to the ability of breaking a resistance gene originated as a theoretical hypothesis to explain the often observed maintenance of polymorphism in pathogen populations, in

both agricultural and wild ecosystems (Vanderplank, 1968; Sasaki, 2000; Gandon et al., 2002; Tellier and Brown, 2007b; Brown, 2015). Since then, such a cost has been demonstrated and measured in a number of parasites, including bacteria (Cruz et al., 2000; Wichmann and Bergelson, 2004), fungi (Carson, 1998; Thrall and Burdon, 2003; Bahri et al., 2009; Huang et al., 2010; Caffier et al., 2010; Bruns et al., 2014; Bousset et al., 2018), viruses (Jenner et al., 2002; Janzac et al., 2010; Fraile et al., 2010; Poulicard et al., 2010; Ishibashi et al., 2012; Khatabi et al., 2013), nematodes (Castagnone-Sereno et al., 2007) and oomycetes (Montarry et al., 2010).

We assume that priming reduces the probability that a resistant host is infected by a RB genotype by a factor $0 \leq \rho \leq 1$ (priming effect). Priming is effective relatively rapidly : a few days after pathogen inoculation in experiments (Ross, 1961; Maleck et al., 2000). Note that priming can be fully effective (Kuć, 1982). In such a case ($\rho = 1$), the RB genotype cannot infect the primed resistant hosts as long as priming is active.

The rate at which priming loses its effectiveness is γ . It corresponds to the inverse of the mean time during which priming is effective. Several studies have shown that SAR can last for several weeks. The original one (Ross, 1961) estimates that it persists for 20 days, but more recent reports show that it can last for weeks to months (Kuć, 1982; Fu and Dong, 2013).

We assume that infected hosts remain infectious until harvest, as is the case for most plant viruses and many other parasites. The rate at which a host is replaced with an uninfected one (due to harvesting and replanting) is α . It corresponds to the inverse of the length of the growing period.

We assume that the total host density N is constant. Since the proportion of resistant hosts is p , the total density of resistant host is $N_r = pN$, and the total density of susceptible hosts is $N_s = (1-p)N$. The density of uninfected susceptible host is S_s . The density of uninfected resistant host is S_r . The density of resistant host primed by the WT is S_r^* . Priming makes resistant hosts partially immune to the RB genotype until its effect vanishes (Fig. 1). The density of susceptible hosts infected by the WT is I_s . The densities of susceptible and resistant hosts infected by the RB genotype are J_s and J_r , respectively. Although susceptible plants may be co-infected by the WT and the RB genotype, we do not allow for coinfections for simplicity. We have $S_s = N_s - I_s - J_s$, and $S_r = N_r - S_r^* - J_r$. The transmission rate of the WT is β . The forces of infection of the WT and RB genotypes are therefore, respectively : $F = \beta I_s$, and $G = (1 - c)\beta(J_s + J_r)$. The model is formulated as a system of ordinary differential equations,

in which the dot denotes differentiation with respect to time t :

$$\begin{aligned}
 \dot{I}_s &= FS_s - \alpha I_s, \\
 \dot{S}_r^* &= FS_r - (1 - \rho)GS_r^* - (\gamma + \alpha)S_r^*, \\
 \dot{J}_s &= GS_s - \alpha J_s, \\
 \dot{J}_r &= GS_r + (1 - \rho)GS_r^* - \alpha J_r.
 \end{aligned} \tag{1}$$

We re-scale variables and parameters according to

$$x = \frac{I_s}{N}, \quad m = \frac{S_r^*}{N}, \quad y = \frac{J_s}{N}, \quad z = \frac{J_r}{N}, \quad t^* = \alpha t, \quad R = \frac{\beta N}{\alpha}, \quad v = \frac{\gamma + \alpha}{\alpha} \geq 1.$$

Biologically, the parameter R corresponds to a basic reproduction number (Madden et al., 2007). This is the mean number of secondary infections produced by a pathogen able to infect N hosts with transmission rate β during an average time $1/\alpha$. From now on, we assume $R > 1$, otherwise the pathogen would go extinct.

We define the total prevalence of the disease as the proportion of infected hosts in the plant population : $P = (I_s + J_s + J_r)/N = x + y + z$. The prevalences of the WT and RB genotypes are defined as $P_w = I_s/N = x$ and $P_b = (J_s + J_r)/N = y + z$, respectively. In addition, we define the total prevalences in susceptible and resistant host subpopulations as

$$P_s = \frac{(I_s + J_s)}{N_s} = \frac{(x + y)}{(1 - p)} \text{ and } P_r = \frac{J_r}{N_r} = \frac{z}{p}, \tag{2}$$

respectively. Lastly, we define the Area Under Disease Progress Curve (AUDPC) as :

$$A_{UDPC}(t) = \int_0^t P(\tau) d\tau. \tag{3}$$

The AUDPC is a standard metric to summarize the epidemic size at time t as it takes into account the speed at which the epidemic spread from time zero to time t (Madden et al., 2007).

Model (14) can be formulated in dimensionless form, where the prime denotes differen-

tion with respect to t^* :

$$\begin{aligned}
x' &= Rx[(1-p) - x - y] - x, \\
m' &= Rx(p - m - z) - (1-\rho)(1-c)R(y+z)m - \nu m, \\
y' &= (1-c)R(y+z)[(1-p) - x - y] - y, \\
z' &= (1-c)R(y+z)(p - m - z) + (1-\rho)(1-c)R(y+z)m - z.
\end{aligned} \tag{4}$$

Model (4) has four biologically possible equilibria :

- $(0, 0, 0, 0)$: the disease (pathogen)-free equilibrium. The prevalence is $P = 0$.
- $(\hat{x}, \hat{m}, 0, 0)$: the WT-only equilibrium, which is biologically possible if and only if $R(1-p) > 1$. The associated prevalence is $P_{WE} = (1-p) - 1/R$.
- $(0, 0, \hat{y}, \hat{z})$: the RB-only equilibrium, which is biologically possible if and only if $R(1-c) > 1$. The associated prevalence is $P_{RB} = 1 - 1/[R(1-c)]$.
- The coexistence equilibrium $(\bar{x}, \bar{m}, \bar{y}, \bar{z})$ is biologically possible if and only if

$$\left\{ c > p \text{ and } p(1-c)R - c > 0 \text{ and } \rho < \frac{[p(1-c)R - c][(1-p)R + \nu - 1]}{[R(1-p) - 1](1-c)Rp} \right\}, \tag{5}$$

see Appendix, (Section S2).

Biologically, $R(1-p)$ and $R(1-c)$ are the basic reproduction numbers of the WT and RB genotypes, respectively. The above set of conditions implies $R(1-p) > 1$ and $R(1-c) > 1$, meaning that for the coexistence equilibrium to be biologically possible, both the WT and the RB genotypes must be able to invade when alone.

The associated prevalence is

$$P_{CE} = \frac{[(1-p)R + \nu - 1][(1-c)R - 1] - \rho(1-c)R[R(1-p) - 1]}{(1-c)R[(1-\rho)(1-p)R + \nu - 1]}. \tag{6}$$

2.5 Results

Conditions for polymorphism persistence in the pathogen population. Fig. 2 shows the outcome of the competition for susceptible hosts between the WT and the RB genotype in the parameter space (p, c) , for representative values of R , ρ and ν (see Fig. 14 for additional

parameter sets). The polymorphism region is delimited by the conditions (5) of biological feasibility of the coexistence equilibrium. In that region, we proved (Appendix Section 2.7.4) that the coexistence equilibrium is globally asymptotically stable, meaning that the dynamics converge to this equilibrium regardless the initial conditions. This implies that complex dynamics such as cycles or chaos cannot occur in this model. Therefore, polymorphism is stable in the pathogen population. Both the WT and the RB genotype can persist without excluding each other, although they compete for susceptible hosts.

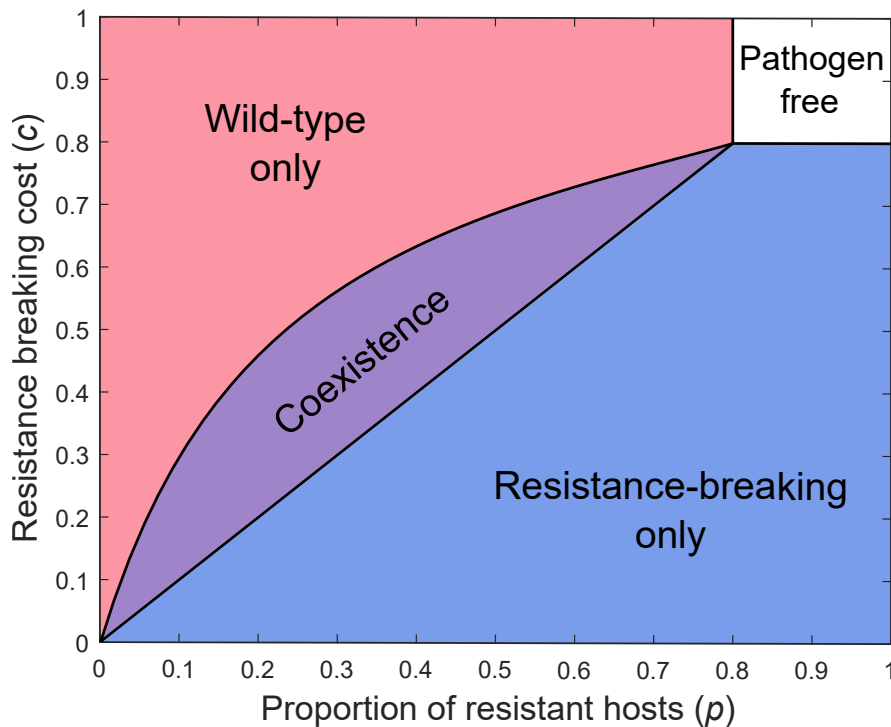


FIGURE 10 – Epidemiological outcomes in the parameter space (p, c) . Other parameter values : $R = 5$, $\rho = 0.5$, and $\nu = 1$. The model notations and their definitions are listed in Table 13.

Disease prevalence as a function of the proportion of resistant hosts and priming. In Figure 3B, p^* is a threshold value separating the WT-only region from the coexistence (middle) region (i.e., the solution of $P_{CE} = P_{WT}$). For $p < p^*$, the WT competitively excludes the RB genotype (Fig. 2). In this region, the prevalence ($P_{WT} = 1 - p - 1/R$) decreases linearly with respect to p . For $p > c$, the RB genotype competitively excludes the WT (Fig. 2). Since susceptible and resistant hosts are equally susceptible to the RB genotype in the RB-only region, the disease prevalence in the latter region is a constant ($P_{RB} = 1 - 1/[R(1 - c)]$) whenever $c < p < 1$.

In the absence of priming (specific case $\rho = 0$, dashed line), the prevalence in the coexistence (middle) region is equal to the prevalence in the RB-only region (i.e. $P_{CE} = P_{RB}$). If $\rho = 0$, we define $\hat{p} = c/[R(1 - c)]$ such that $P_{WT} = P_{CE} = P_{RB}$. The WT and the RB genotypes actually coexist for all $p \in (\hat{p}, c)$. In the absence of priming, susceptible and resistant hosts are equally susceptible from the RB genotype perspective (in the coexistence and RB-only regions). Consequently, the growth rate of the RB genotype only depends on available hosts ($1 - P$), regardless of whether the WT persists or not. This is why the equilibrium prevalence (P) is a constant in the regions where the RB genotype persists.

Taking priming into account ($\rho > 0$, solid line), the coexistence interval is reduced as the WT outcompetes the RB genotype for all $p \in (\hat{p}, p^*)$. In the WT-only region, the prevalence decreases down to p^* . In the adjacent coexistence region, the prevalence increases up to that in the RB-only region. The prevalence is then not a constant in the coexistence region, since uninfected and primed hosts are not equally susceptible from the RB genotype perspective and their equilibrium ratio depends on the proportion of resistant plants p .

As a result, priming (solid line) generates an optimal intermediate proportion of resistant host p^* that minimizes the disease prevalence P . In the absence of priming (dashed line), any $p \in (\hat{p}, 1)$ minimizes the prevalence, meaning that host mixtures will not perform better than a pure stand of resistant hosts. The existence of an optimal host mixture is therefore a direct consequence of priming. Note that for a p just below p^* , the RB genotype cannot invade. Decreasing R and/or increasing ρ increases the optimal proportion p^* , which is a critical threshold to prevent the RB genotype emergence (Appendix Section 2.7.1).

Transient dynamics and optimal mixtures in terms of both prevalence and AUDPC. Figure 4 shows the prevalence P and the Area Under Disease Progress Curve (A_{UDPC}) over time as a function of the proportion of resistant hosts p , with and without priming. Initially ($0 \leq t \leq 3$ growing periods in Fig. 4 the prevalence and AUDPC are the same regardless whether priming occurs ($\rho > 0$) or not ($\rho = 0$). In both cases, the optimal strategy (minimizing both P and A_{UDPC}) is to use resistant hosts only ($p = 1$). This is because in the initial phase of the epidemic, the probability that a RB genotype enters into contact with a primed host is very small. Mathematically, this translates into the largest eigenvalue of the linearized system evaluated at disease-free equilibrium being independent of parameters associated with priming (ρ and ν), see Appendix section 2.7.2. After this initial phase ($t > 3$ growing periods in Fig. 4), the prevalence of the disease becomes sufficiently large for priming to have a significant effect on the epidemiological dynamics. Therefore, the optimal strategy is to mix

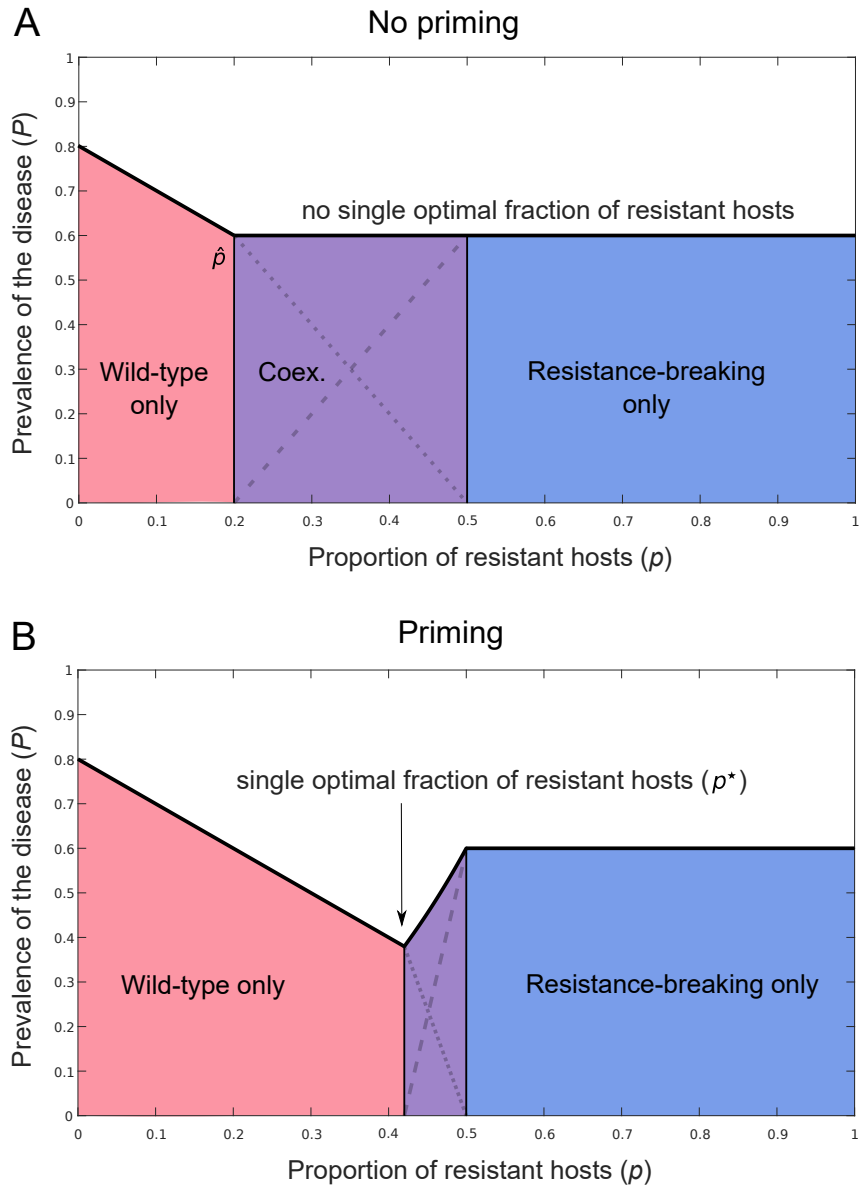


FIGURE 11 – The total prevalence of the disease (P) as a function of the proportion of resistant hosts p . Panel A shows the baseline without priming ($\rho = 0$) : all p such that $\hat{p} \leq p \leq 1$ equally minimize the disease prevalence. Panel B shows the effect of priming ($\rho = 0.8$) : there is a single optimal fraction of resistant host p^* . Other parameter values : $c = 0.5$, $R = 5$, and $\nu = 1$. The model notations and their definitions are listed in Table 13. The crossing lines in the coexistence region represent the prevalences of the WT (P_w : dotted line) and RB genotype (P_b : dashed line).

resistant and susceptible hosts. The optimal mixture is approximately the same in terms of both prevalence and AUDPC. As time goes on, the optimal mix converges towards p^* (the optimal proportion of resistant plants at equilibrium). Overall, these numerical explorations show that our results hold well before reaching equilibrium, provided the epidemiological

dynamics have passed an initial phase.

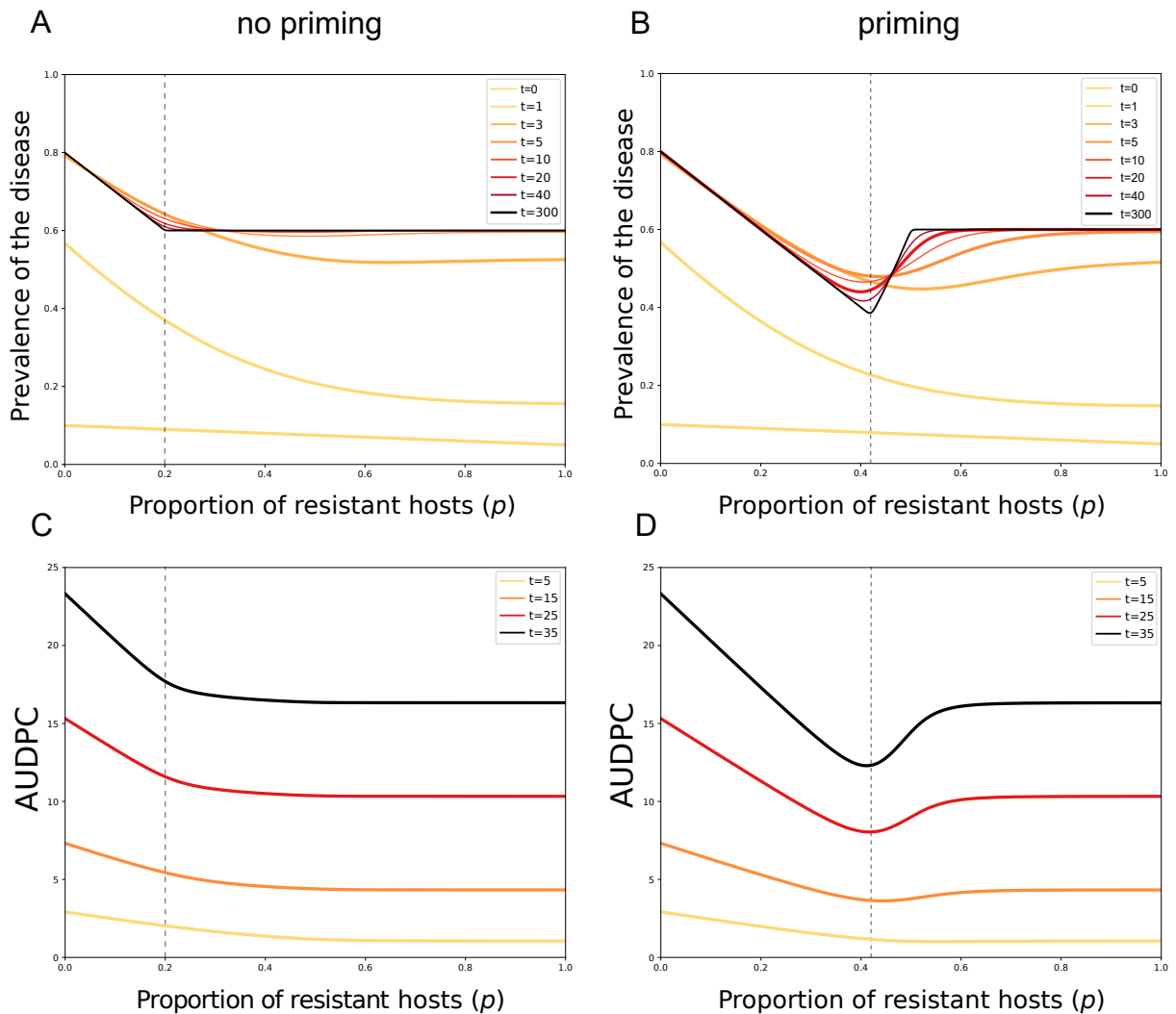


FIGURE 12 – Prevalence of the disease (P) and Area Under the Disease Progress Curve (AUDPC) over time and as a function of p , without priming (left column : $\rho = 0$) and with priming (right column : $\rho = 0.8$). Other parameter values : $R = 5$, $c = 0.5$ and $v = 1$. The initial conditions are $I_s = 0.01(1 - p)/2$, $S_r^* = 0.01p/2$, $J_s = 0.01(1 - p)/2$ and $J_r = 0.01p/2$.

Protection of resistant hosts in the mixture by priming. Figure 5 shows the cumulated prevalences in susceptible and resistant hosts (P_s and P_r) as a function of the proportion of resistant hosts p , with and without priming.

Let us start by considering the case with no priming ($\rho = 0$). Starting from the RB-edge of the coexistence region and decreasing p decreases the prevalence of the RB genotype P_b (Fig. 5A). This is because the RB genotype actually competes with the WT for susceptible hosts but incurs a cost. As a result, the total prevalence in the resistant host (P_r) decreases

as well (Fig. 5A). Therefore, there is indirect protection of resistant hosts by susceptible hosts in the coexistence region. Since resistant hosts indirectly protect susceptible hosts by being unavailable for the WT, there is then indirect cross-protection between susceptible and resistant hosts.

Taking priming into account ($\rho > 0$) does not change the prevalence in the susceptible host P_s (Fig. 5B). By contrast, the slope of P_r is steeper and occurs on a narrower interval, corresponding to a smaller coexistence region. That happens because presence of the WT leads to a certain proportion of the resistant population to be primed and hence less conducive to the RB genotype. By priming, the WT can decrease host availability of the RB genotype and outcompete it. Therefore, the WT outcompetes the RB genotype faster with the help of priming as p is decreased, which creates a narrower coexistence region. Likewise, the prevalences of the WT (P_w) and of the RB genotype (P_b) are qualitatively the same as in the case with no priming, even though their slopes are steeper in the smaller coexistence region (Fig. 3B). Overall, priming has no qualitative effect on the prevalences in resistant and susceptible hosts. Host mixtures generally decrease the prevalences in susceptible and resistant hosts compared to pure stands ($p = 0$ and $p = 1$, resp.), regardless of whether priming occurs or not. Quantitatively however, priming exacerbates the effect of mixtures regarding the prevalence in resistant hosts as the decrease is sharper than in the absence of priming.

2.6 Discussion

Developing new or preexisting methods based on bio-diversification forms the basics of agroecology (Altieri, 2018); host mixtures are one of these. Indeed, mixtures involving at least one host with gene-for-gene resistance have shown a strong ability to decrease disease prevalence compared to pure stands (Garrett and Mundt, 1999) and are a promising alternative to the unstable dynamics commonly observed in gene for gene systems (the famous “boom and bust” cycles; (Wolfe, 1985)).

Our study not only confirmed the theoretical effectiveness of genetic host mixtures against plant diseases, but allowed us to clearly disentangle the role of priming in this performance. In particular, we showed that the time during which priming is effective is a key parameter for mixture performance (Fig. 14F and Section S1). However, few references document its value. Our study encourages experiments designed to uncover priming duration in a variety of pathosystems. A key feature of our model is that the epidemiological dynamics necessarily

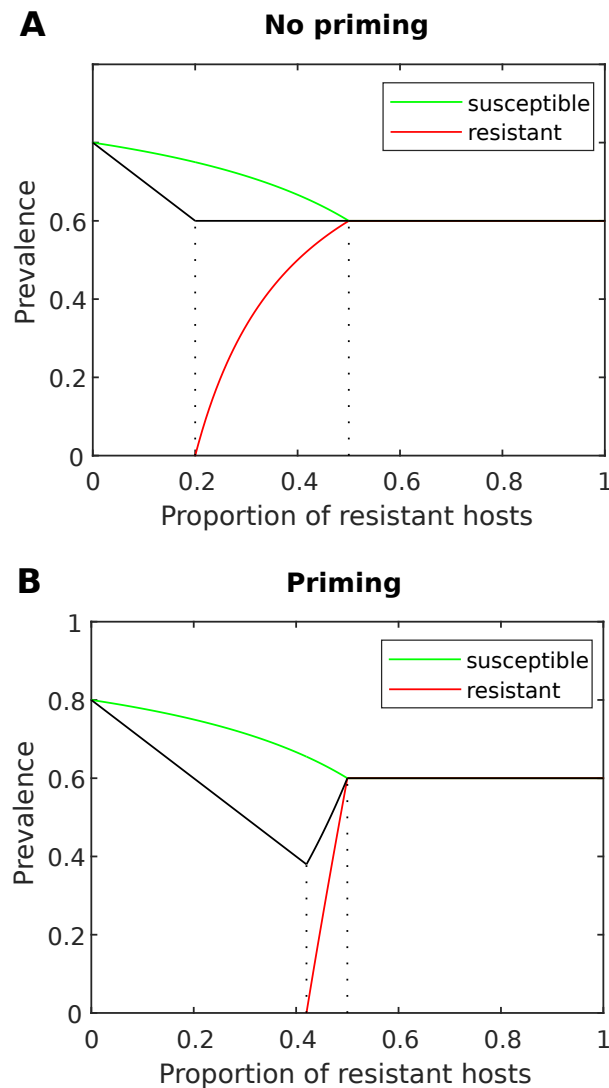


FIGURE 13 – Prevalences in the host population as a function of the proportion of resistant hosts (p). The black lines represent the total prevalence (P). The green and red lines represent the prevalences in susceptible (P_s) and resistant hosts (P_r), respectively. The dotted vertical lines represent transitions from the WT-only, co-existence, and RB-only regions (Fig. 3). Panel A considers no priming ($\rho = 0$), and Panel B takes priming into account ($\rho = 0.8$). Other parameter values : $c = 0.5$, $R = 5$, and $v = 1$. The model notations and their definitions are listed in Table 13.

converge to an equilibrium state (Appendix Section 2.7.4). As a corollary, complex dynamics such as cycles or chaos are impossible in our plant epidemic model with immune priming. This observation contrasts with a previous study reporting cycles in an animal epidemic model with immune priming (Tidbury et al., 2012). From an epidemiological standpoint, immune priming in animals is comparable to immune priming in plants. (Tidbury et al., 2012) considered a Susceptible-Primed-Infected model, and showed that cycles can occur if and

only if infected hosts bear fecundity costs. Priming does not promote cycles unless host population dynamics are taken into account, which is consistent with our agricultural model, where we observed a globally stable equilibrium in a fixed host population. We showed that disease prevalence at equilibrium was minimized for an intermediate proportion of resistant hosts, which highlights the benefits that can be made by promoting host diversity over growing pure stands of either susceptible or resistant hosts. This proportion depends upon the cost of resistance-breaking, but also on the effectiveness of priming.

Moreover, the optimal proportion of resistant plants is also a critical threshold to prevent the emergence of the resistance-breaking pathogen genotype, and hence resistance breakdown. Growing resistant varieties as pure stands increases the selection pressure on pathogen populations and thereby promotes the emergence of resistance-breaking pathogen genotypes. Once resistance is broken, the resistance-breaking pathogen genotype may invade and even outcompete the WT, (e.g. [Flor, 1971](#); [Wolfe, 1985](#)). To control the associated epidemics, breeders then select for new resistance genes and the cycle repeats until the genetic resource is depleted. This “boom and bust” cycle is thus often referred to as an “arms race” co-evolutionary pattern ([Tellier and Brown, 2007b](#)). By decreasing the disease prevalence on the resistant component of the mixture, priming should actually protect resistant hosts during the epidemic, and increase the durability of the resistance gene. Unfortunately, there is at the moment little experimental evidence to confirm this theoretical prediction, as few large scale experiments exist ([Finckh et al., 2000](#)), and fewer still with pathogen genotypic data. The stability of polymorphism is a central issue in host-parasite coevolution ([Hamilton et al., 1990](#)). It has been mainly addressed with population genetics models ([Brown and Tellier, 2011](#)), which focus on the frequencies of alleles in the host and parasite populations. Stable polymorphism requires negative direct frequency dependent selection (ndFDS), meaning that the frequency of an allele affects its own fitness ([Tellier and Brown, 2007b](#)). A mechanism promoting ndFDS is intraspecific competition, namely negative density-dependence. In population genetics models, density-dependence is not considered explicitly. Models combining epidemiology (i.e. demography) and population genetics checked the stability of polymorphism by numerical simulations ([Gandon et al., 2002](#); [Tellier and Brown, 2009](#); [Zivković et al., 2019](#)). Although our model addressed polymorphism in the pathogen population only, its stability was demonstrated mathematically. Consistently with a previous study ([Tellier and Brown, 2008](#)), priming indeed promotes the fixation of the wild-type and narrows the parameter range for coexistence.

We also showed that susceptible hosts indirectly protect resistant hosts, which was less expected than the opposite effect. In the Yunnan province large-scale experiment (Zhu et al., 2000), the disease prevalence in resistant varieties significantly and unexpectedly decreased in mixtures compared to pure stands. Disease reduction on resistant hosts was interpreted as a possible effect of priming (Zhu et al., 2000). Our study confirmed the potential effect of priming but also showed that priming is not necessary to explain this observation. The key point is that competition between the wild-type and the resistance-breaking genotype for susceptible hosts generates apparent cross-protection between resistant and susceptible hosts. This is because increasing the density of susceptible hosts promotes the wild-type, which outcompetes the RB genotype on susceptible hosts and in that way protects resistant hosts. Therefore, although resistant hosts are protected by susceptible hosts even in the absence of priming, priming exacerbates indirect cross-protection.

The multiple effects of priming show that priming (provided it occurs) has the potential to significantly improve mixture performance. The fact that priming is more likely in gene-for-gene systems (implying a hyper-sensitive response) than in quantitatively resistant cultivars may explain why most mixtures and multilines are designed with resistant components possessing major, race-specific resistance. However, priming also occurs in cultivars with quantitative resistance, and may explain in part why mixtures involving this type of resistance also work (Andrivon et al., 2003). As a first step towards understanding the combined effects of genetic resistance and immune priming against plant diseases, we assumed a two-component mixture of a susceptible and a resistant host. Future research may consider a larger number of components in the mixture (Mikaberidze et al., 2015). To begin with, a mixture of two distinct resistance genes with two single-resistance-breaking pathogen genotypes could be considered. This way, priming would occur in two directions (both host genotypes could be primed) and it is likely that the benefits in terms of prevalence would be even greater. Although the presence of an additional pathogen genotype capable of breaking both resistances (a “super-race”) might challenge this optimistic view (Groth, 1976; Lannou and Mundt, 1997; Carson, 2009), both simulation and experimental evidence suggest that this risk might actually be limited (Barrett and Wolfe, 1978; Lannou et al., 2005; Xu, 2012) and strongly depends on resistance-breaking costs, i.e. relative fitness penalties on non-resistant hosts. Since priming actually reduces the fitness advantage of resistance breaking by decreasing the performance of these pathogen genotypes on the resistant host, it is expected to decrease the risk of emergence of such super races in complex mixtures. Exploring the stochastic emergence of resistant-breaking genotypes (Bourget et al., 2013; Chabas et al., 2018)

would offer additional insights into the sustainability of host mixtures in agriculture.

Acronym	Definition
WT	Wild-type
RB	Resistance-breaking
AUDPC	Area Under Disease Progress Curve
Parameter	Definition
p	proportion of resistant hosts in the mixture : $p \in [0, 1]$
c	resistance-breaking cost : $c \in [0, 1]$
ρ	priming effect : $\rho \in [0, 1]$
γ	priming loss rate : $\gamma \geq 0$
α	harvest and replanting rate : $\alpha > 0$
β	pathogen transmission rate : $\beta > 0$
N	total host population density : $N > 0$
N_r	resistant host population density : $N_r = pN$
N_s	susceptible host population density : $N_s = (1 - p)N$
R	basic reproduction number : $R = \beta N / \alpha > 1$
ν	dimensionless parameter : $\nu = (\gamma + \alpha) / \alpha \geq 1$
Variable	Definition
t	time : $t \geq 0$
I_s	density of WT-infected susceptible hosts
S_r^*	density of primed resistant hosts
J_s	density of RB-infected susceptible hosts
J_r	density of RB-infected resistant hosts
S_s	density of uninfected susceptible hosts : $S_s = N_s - I_s - J_s$
S_r	density of uninfected resistant hosts : $S_r = N_r - S_r^* - J_r$
F	force of infection of the WT genotype : $F = \beta I_s$
G	force of infection of the RB genotype : $G = (1 - c)\beta(J_s + J_r)$
x	proportion of WT-infected susceptible hosts : $x = I_s / N$
m	proportion of primed resistant hosts : $m = S_r^* / N$
y	proportion of RB-infected susceptible hosts : $y = J_s / N$
z	proportion of RB-infected resistant hosts : $z = J_r / N$
P	total prevalence of infected hosts : $P = (I_s + J_s + J_r) / N = x + y + z$
P_{WT}	total prevalence at the WT-Only equilibrium : $P_{WT} = (1 - p) - 1 / R$
P_{RB}	total prevalence at the RB-Only equilibrium : $P_{RB} = 1 - 1 / [R(1 - c)]$
P_{CE}	total prevalence at the Coexistence equilibrium
P_s	total prevalence in susceptible hosts : $P_s = (I_s + J_s) / N_s = (x + y) / (1 - p)$
P_r	total prevalence in resistant hosts : $P_r = J_r / N_r = z / p$
P_w	prevalence of the WT genotype : $P_w = I_s / N = x$
P_b	prevalence of the RB genotype : $P_b = (J_s + J_r) / N = y + z$
$AUDPC$	Area Under Disease Progress Curve : $AUDPC(t) = \int_0^t P(\tau) d\tau$

TABLE 3 – Acronyms, model variables and parameters.

2.7 Appendix

Organisation of this document

This document consists of four sections :

- **S1. Sensitivity analyses.** This section shows how the main figures from the main text change when varying model parameters, and summarizes the associated epidemiological implications.
- **S2. Model equilibria and their local stability.** This section shows whether the model equilibria are biologically feasible, and locally stable. The local stability of the Coexistence equilibrium is hardly amenable to mathematical analysis.
- **S3. Priming-less model analysis.** This section considers a simplified version of the model with no priming, in which we can prove the local stability of the Coexistence equilibrium.
- **S4. Cooperativeness and global stability.** This section shows that our model is cooperative. Therefore, the dynamics necessarily converge to an equilibrium. Since other equilibria are unstable when the Coexistence equilibrium is biologically feasible, the latter is globally asymptotically stable.

2.7.1 Sensitivity analyses

Figure 14 shows how the main figures presented in the main text (Fig. 2 and Fig. 3) change when varying dimensionless parameters R , ρ , and ν .

Decreasing the basic reproduction number R expands the Pathogen-free region and shrinks the Coexistence region. As a result, decreasing R increases the optimal proportion of resistance hosts p^* in the mixture.

Increasing the priming effect $\rho \in [0, 1]$ shrinks the Coexistence region. In the limit case $\rho = 1$, the Coexistence region vanishes and is replaced with competitive exclusion of the RB genotype by the WT. As a result, increasing ρ increases the optimal proportion of resistant hosts p^* in the mixture. Increasing ρ also increases the epidemiological benefits from host mixtures compared to pure stands.

Increasing the priming period amounts to decreasing the dimensionless parameter ν . Decreasing ν slightly decreases the Coexistence region while increasing both the optimal proportion of resistant hosts p^* and the epidemiological benefits of host mixtures compared to

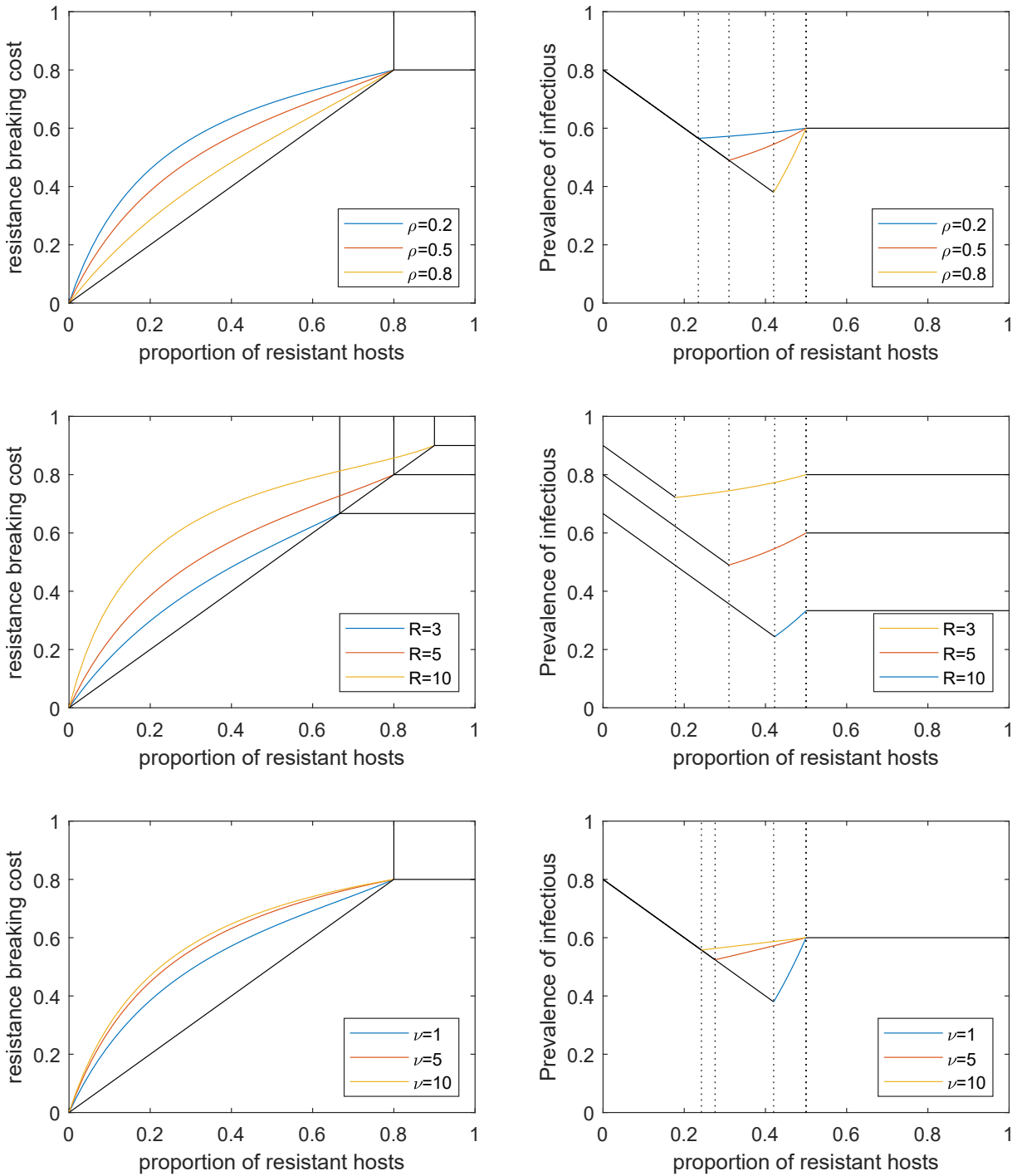


FIGURE 14 – Shows how the main figures presented in the main text (Figure 2 and Figure 3) change when varying dimensionless parameters R , ρ , and ν . Figure 2 in the main text (first column) shows the epidemiological outcomes (Pathogen-free, WT-fixed, RB-fixed, and Coexistence) in the parameter space (p, c) . Figure 3 in the main text (second column) shows the total prevalence of the disease P as a function of the proportion of resistant hosts p . The default parameter values are as in the main text : $R = 5$, $\rho = 0.5$, and $\nu = 1$. The parameter definitions are listed in Table 1 of the main text.

pure stands.

2.7.2 Model equilibria and their local stability

After rescaling, the model is :

$$\begin{aligned}
 x' &= Rx(1 - p - x - y) - x, \\
 m' &= Rx(p - m - z) - (1 - \rho)(1 - c)R(y + z)m - \nu m, \\
 y' &= (1 - c)R(y + z)(1 - p - x - y) - y, \\
 z' &= (1 - c)R(y + z)(p - m - z) + (1 - \rho)(1 - c)R(y + z)m - z,
 \end{aligned} \tag{7}$$

in which $R > 1$, $\nu \geq 1$, $0 < c, p, \rho < 1$.

The total prevalence of the disease is defined as the proportion of infected hosts :

$$P = x + y + z.$$

We define $R_w = R(1 - p)$ and $R_b = R(1 - c)$ as the basic reproduction numbers of the WT and RB genotypes, respectively.

Equilibria

There are 5 equilibria, but only 4 are in the non-negative orthant.

- Disease free equilibrium :

$$(x, m, y, z) = (0, 0, 0, 0).$$

- Wild-type only equilibrium :

$$(x, m, y, z) = (\hat{x}, \hat{y}, 0, 0) = \left(1 - p - \frac{1}{R}, p \frac{R(1 - p) - 1}{R(1 - p) + \nu - 1}, 0, 0\right),$$

and the associated prevalence is :

$$P = x = 1 - p - \frac{1}{R}.$$

- Resistance-breaking only equilibrium :

$$(x, m, y, z) = (0, 0, \hat{y}, \hat{z}) = \left(0, 0, (1-p) \frac{R(1-c)-1}{R(1-c)}, p \frac{R(1-c)-1}{R(1-c)} \right),$$

and the associated prevalence is :

$$P = y + z = 1 - \frac{1}{R_b}.$$

- an additional equilibrium with $x = 0$ also exists, but it is characterized by a negative prevalence :

$$P = y + z = -\frac{\nu}{(1-c)(1-\rho)R} < 0,$$

so that it does not lie in the non-negative orthant, and is therefore biologically irrelevant.

- Coexistence equilibrium : Let

$$X = (1-\rho)(1-p)R + \nu - 1. \quad (8)$$

The coexistence equilibrium can be expressed as :

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{(c-p)[X + \rho]}{cX}, \\ \bar{m} &= \frac{c-p}{X(1-c)}, \\ \bar{y} &= \frac{[p(1-c)R - c]X + \rho R(p-c)}{XRc}, \\ \bar{z} &= \frac{[p(1-c)R - c]X + \rho R(p-c)}{XR(1-c)}. \end{aligned} \quad (9)$$

The associated prevalence can be expressed as :

$$P = \bar{x} + \bar{y} + \bar{z} = \frac{(R_w + \nu - 1)(R_b - 1) - \rho R_b(R_w - 1)}{R_b[(1-\rho)R_w + \nu - 1]}.$$

Positiveness conditions of the equilibria

For equilibrium values of x , m , y and z to be non-negative, the following conditions have to be satisfied :

- Disease-free equilibrium $(0, 0, 0, 0)$: none.

- Wild-type only equilibrium $(\hat{x}, \hat{m}, 0, 0)$: \hat{x} and \hat{m} are positive if and only if

$$R_w = R(1 - p) > 1, .$$

- Resistance-breaking only equilibrium $(0, 0, \hat{y}, \hat{z})$: \hat{y} and \hat{z} are positive if and only if

$$R_b = R(1 - c) > 1, .$$

- Coexistence equilibrium $(\bar{x}, \bar{m}, \bar{y}, \bar{z})$: it is in the positive orthant if and only

$$\left\{ c > p \text{ and } p(1 - c)R - c > 0 \text{ and } \rho < \frac{[p(1 - c)R - c][(1 - p)R + v - 1]}{[R(1 - p) - 1](1 - c)Rp} \right\}. \quad (10)$$

The derivations leading to these conditions are provided in the paragraph just below. The first two conditions above imply $(1 - c)R > c/p > 1$, which imply $R_b = R(1 - c) > 1$ and $R_w = R(1 - p) > 1$.

First, we notice that $X > 0$ since $v \geq 1$, see equation (8). Therefore, $\bar{x}, \bar{m} > 0$ if and only if $c > p$. Since the denominators of \bar{y} and \bar{z} are both positive, their common numerator must be positive for \bar{y} and \bar{z} to be positive, leading to :

$$\rho < \frac{[p(1 - c)R - c][(1 - p)R + v - 1]}{[R(1 - p) - 1](1 - c)Rp}. \quad (11)$$

Local stability of equilibria

The Jacobian matrix of the full-model (??) is :

$$J = \begin{pmatrix} R(1 - p - x - y) - Rx - 1 & 0 & -Rx & 0 \\ R(p - m - z) & -Rx - (1 - \rho)R_b(y + z) - v & -(1 - \rho)R_b m & -Rx - (1 - \rho)R_b m \\ -R_b(y + z) & 0 & R_b(1 - p - x - 2y - z) - 1 & R_b(1 - p - x - y) \\ 0 & -\rho R_b(y + z) & R_b(p - \rho m - z) & R_b(p - \rho m - y - 2z) - 1 \end{pmatrix}. \quad (12)$$

An equilibrium is stable if and only if all eigenvalues (at least their real part) of the Jacobian matrix evaluated around this equilibrium are negative.

Disease-free equilibrium For the disease free equilibrium $(0, 0, 0, 0)$, the Jacobian matrix is :

$$J = \begin{pmatrix} R_w - 1 & 0 & 0 & 0 \\ Rp & -v & 0 & 0 \\ 0 & 0 & R_b(1-p) - 1 & R_b(1-p) \\ 0 & 0 & R_b p & R_b p - 1 \end{pmatrix}.$$

The eigenvalues are :

$$\begin{pmatrix} -1 \\ -v \\ R_w - 1 \\ R_b - 1 \end{pmatrix}.$$

Therefore, the disease-free equilibrium is stable if and only if $R_w < 1$ and $R_b < 1$.

Wild-type-only equilibrium For the WT-only equilibrium $(\hat{x}, \hat{m}, 0, 0)$, the Jacobian matrix is :

$$J = \begin{pmatrix} 1 - R_w & 0 & R_w - 1 & 0 \\ \frac{Rvp}{R_w - v + 1} & 1 - R_w - v & -(1 - \rho) \frac{R_b p (R_w - 1)}{R_w + v - 1} & R_w - 1 - \frac{(1 - \rho) R_b p [R_w - 1]}{R_w + v - 1} \\ 0 & 0 & -c & 1 - c \\ 0 & 0 & \frac{p R_b [(1 - p)(R_w - 1) + v]}{R_w + v - 1} & \frac{p R_b [(1 - p)(R_w - 1) + v]}{R_w + v - 1} - 1 \end{pmatrix}.$$

The eigenvalues are :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -1, \\ \lambda_2 &= -R_w + 1, \\ \lambda_3 &= -R_w - v + 1, \\ \lambda_4 &= \frac{(p R_b - c)(R_w - 1 + v) - \rho p R_b (R_w - 1)}{R_w - 1 + v}. \end{aligned}$$

The WT-only equilibrium is stable if and only if $R_w > 1$ and

$$(p R_b - c)(R_w - 1 + v) - \rho p R_b (R_w - 1) < 0,$$

or equivalently :

$$\rho > \frac{(pR_b - c)(R_w - 1 + \nu)}{pR_b(R_w - 1)}.$$

The above inequality is the opposite of inequality (11). Therefore, if the Coexistence equilibrium exists, then the WT-only equilibrium is unstable.

Resistance-breaking-only equilibrium For the RB-only equilibrium $(0, 0, \hat{y}, \hat{z})$, the Jacobian matrix is :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{c-p}{1-c} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{p}{1-c} & -(1-\rho)(R_b-1) - \nu & 0 & 0 \\ 1-R_b & 0 & 1-p-R_b & 1-p \\ 0 & -\rho(R_b-1) & p & p-R_b \end{pmatrix}. \quad (13)$$

The eigenvalues are :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -R_b, \\ \lambda_2 &= -R_b + 1, \\ \lambda_3 &= -\frac{p-c}{1-c}, \\ \lambda_4 &= -(1-\rho)(R_b-1) - \nu. \end{aligned}$$

The RB-only equilibrium is locally stable if and only if $R_b > 1$ and $c < p$. Therefore, if the Coexistence equilibrium exists, then the RB-only equilibrium is unstable.

Coexistence equilibrium We can find no explicit expression for the eigenvalues of the coexistence equilibrium $(\hat{x}, \hat{m}, \hat{y}, \hat{z})$.

2.7.3 Priming-less model analysis

As we were not able to analyse the local stability of the Coexistence equilibrium in the full model (7), we consider in this section a simplified version of the model that we qualify as “priming-less” (meaning $\rho = 0$). Before rescaling, the model is (with the notations listed in

Table 1 of the main text) :

$$\begin{aligned}\dot{I}_s &= FS_s - \alpha I_s, \\ \dot{S}_r^* &= FS_r - GS_r^* - (\gamma + \alpha)S_r^*, \\ \dot{J}_s &= GS_s - \alpha J_s, \\ \dot{J}_r &= G(S_r + S_r^*) - \alpha J_r,\end{aligned}$$

where $S_r = N_r - S_r^* - J_r \Leftrightarrow S_r + S_r^* = N_r - J_r$, so that S_r^* does not actually influence the other three variables. The model then reduces to

$$\begin{aligned}\dot{I}_s &= FS_s - \alpha I_s, \\ \dot{J}_s &= GS_s - \alpha J_s, \\ \dot{J}_r &= G(N_r - J_r) - \alpha J_r,\end{aligned}$$

where $N_r = pN$.

After rescaling, the model is :

$$\begin{aligned}x' &= Rx(1 - p - x - y) - x, \\ y' &= (1 - c)R(y + z)(1 - p - x - y) - y, \\ z' &= (1 - c)R(y + z)(p - z) - z.\end{aligned}$$

This model has four equilibria in the positive orthant. The coexistence equilibrium is :

$$(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) = \left(1 - \frac{p}{c}, \frac{p(1-c)}{c} - \frac{1}{R}, p - \frac{c}{R(1-c)} \right),$$

and its positiveness conditions are :

$$\left\{ c > p \text{ and } p > \frac{c}{R(1-c)} = \frac{c}{R_b} \right\} \rightarrow R_b, R_w > 1. \quad (14)$$

The Jacobian matrix of the coexistence equilibrium is :

$$J_{(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})} = \begin{pmatrix} -\frac{R(c-p)}{c} & -\frac{R(c-p)}{c} & 0 \\ -\frac{pR_b-c}{c} & -\frac{(1-c)(pR-c)}{c} & 1-c \\ 0 & c & -\frac{pR_b-c^2}{c} \end{pmatrix}.$$

We use the Routh-Hurwitz criterion to investigate the local stability of the coexistence equilibrium. The Routh-Hurwitz criterion consists in studying the characteristic polynomial of the Jacobian matrix, that we define as :

$$P(\lambda) = a_3\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0.$$

through the construction of the following table :

$$\begin{pmatrix} r_3 = a_3 & a_1 & \lambda^3 \\ r_2 = a_2 & a_0 & \lambda^2 \\ \det \begin{pmatrix} a_3 & a_1 \\ a_2 & a_0 \end{pmatrix} & & \\ r_1 = -\frac{a_1 a_0}{a_2} & 0 & \lambda \\ r_0 = a_0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

A necessary and sufficient condition for local asymptotic stability is that the four elements r_i of the first column have the same sign. From the characteristic polynomial, we obtain the following Routh table :

$$\begin{pmatrix} r_3 = 1 & \frac{pR_b(R_w-1)}{c} & \lambda^3 \\ r_2 = \frac{cR_w+pR_b-c}{c} & \frac{R(c-p)(pR_b-c)}{c} & \lambda^2 \\ r_1 = \frac{pR_b(R_w-1)}{c} - \frac{R(c-p)(pR_b-c)}{cR_w+pR_b-c} & 0 & \lambda \\ r_0 = \frac{R(c-p)(pR_b-c)}{c} & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

For the equilibrium to be stable, each element of the first column must be positive (since $r_3 = 1$). Since $pR_b > c$ and $c > p$ from the positiveness conditions (14), both r_2 and r_0 are indeed positive.

We are then left with the third term, which we rewrite as

$$r_1 = \frac{pR_b}{c}(R_w - 1) - R(c - p) \frac{(pR_b - c)}{cR_w + pR_b - c}.$$

From the positiveness conditions (14), we have $R_w - 1 > 0$, $R(c - p) > 0$, $\frac{pR_b}{c} > 1$, and $0 < \frac{(pR_b - c)}{cR_w + pR_b - c} < 1$, so that

$$r_1 > R_w - 1 - R(c - p) = R_b - 1 > 0.$$

All the elements of the first column of the Routh table are then of the same sign under the conditions of positiveness (14). Hence, the coexistence equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ is locally asymptotically stable in the priming-less model.

2.7.4 Cooperativeness and global stability

The coexistence equilibrium $(\bar{x}, \bar{m}, \bar{y}, \bar{z})$ from the full model with priming (10) is hardly amenable to a local stability analysis (except in the particular case $\rho = 0$, previously addressed in Section 2.7.3). In the present section however, we use the theory of cooperative systems (Smith, 2008) to show that the dynamics must converge to an equilibrium. This allows us to assert that any equilibrium is globally asymptotically stable if and only if all other equilibria are unstable.

As a result, we claim that the coexistence equilibrium is globally asymptotically stable, since other equilibria are unstable when it exists (see Section 2.7.2).

Elements of cooperative systems theory applied to our model

Let v be a state vector. A system of differential equations $\dot{v} = f(v)$ is defined as cooperative (Smith, 2008) if :

$$\forall i \neq j, \quad \frac{\partial f_i}{\partial v_j}(v) \geq 0. \quad (15)$$

It is cooperative and irreducible if the Jacobian matrix is irreducible.

A cooperative system has the following feature : for almost all $v(0)$, the solution $v(t)$ converges to an equilibrium (Hirsch, 1989). As a corollary, there is no attractive periodic orbit (Smith, 2008).

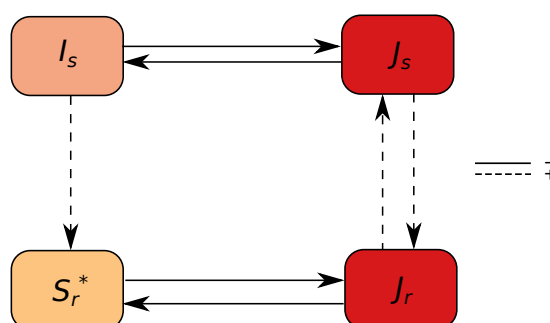


FIGURE 15 – A graph of the full model with priming (7) from signs of the Jacobian matrix of the system (16). The dotted lines represent positive interactions and full lines represent negative interactions between variables. The variables and their definitions are listed in Table 1 of the main text.

A more general condition of cooperativeness (that is made possible through an implicit change of variables) is that the Jacobian matrix has the following sign structure : diagonal blocks have non-negative off-diagonal entries, and off-diagonal blocks have non-positive entries.

For instance, the Jacobian matrix of the full model (12), in which $v = (x, m, y, z)$, has the following sign structure, where the asterisk means “any sign :”

$$J = \begin{pmatrix} * & 0 & - & 0 \\ + & * & 0 & - \\ - & 0 & * & + \\ 0 & - & + & * \end{pmatrix}. \quad (16)$$

Therefore, system (7) is cooperative.

From this representation, the variables are grouped into two subgroups, (x, m) and (y, z) , with positive interactions inside each subgroup and negative interactions between subgroups.

Fig. 15 represents the associated influence graph. One can check that the system is cooperative directly from the graph provided the two following conditions are satisfied. First, sign symmetry is respected (meaning no +/- predator/prey-like interactions). Second, for every closed loop in the graph, the number of negative interactions is even. This is indeed the case in the graph associated with our model.

**HOST MIXTURES FOR PLANT DISEASE
CONTROL : BENEFITS FROM
PATHOGEN SELECTION AND IMMUNE
PRIMING**

3.1 Résumé étendu

Le premier chapitre a montré l'importance du *priming* dans des mélanges composés de 2 variétés, sensible et résistante. Pour aller plus loin dans l'étude sur les bénéfices liés au *priming*, j'ai voulu considérer un plus grand nombre de variétés dans le mélange. Les interactions conduisant au *priming* augmentent avec le nombre de variétés et permettraient de réduire d'autant plus la prévalence de la maladie. Ce nouveau modèle considère uniquement des variétés résistantes.

J'ai développé un second modèle épidémiologique pour explorer l'effet des mélanges variétaux composés d'un nombre variable de cultivars, possédant chacun un gène unique de résistance, sur la prévalence à l'équilibre de la maladie causée par une population pathogène polymorphe. Au sein de cette population pathogène, les génotypes pathogènes possèdent un nombre de gène de virulence variant entre 1 et le nombre de variétés présentes dans le mélange, n . Le génotype avirulent (zéro gène de virulence) n'est pas considéré car il ne peut pas infecter ce type de mélange. Le nombre total de gènes de virulence d'un génotype est défini comme sa complexité de virulence, k . Pour une même complexité de virulence, il peut exister plusieurs génotypes car le nombre de combinaisons varie. Porter un gène de virulence implique un coût c pour l'agent pathogène. Son taux de transmission est réduit d'un facteur $0 < 1 - c < 1$, par rapport à un génotype avirulent sur une variété sans gène de résistance. Ces coûts de virulence sont multiplicatifs dans le cas où les génotypes pathogènes possèdent plus d'un gène de virulence. Lorsqu'un génotype pathogène n'a pas le ou les bons gènes de virulence pour infecter l'hôte, il joue le rôle d'un génotype avirulent et déclenche le *priming* chez l'hôte avec lequel il est en contact. Par exemple, si un génotype possède un seul gène de virulence parmi 3 possibles dans le cas d'un mélange à 3 variétés, alors il pourra primer 2 variétés sur 3. Une fois le *priming* établi, l'efficacité du *priming*, ρ , réduit la probabilité d'infection des génotypes pathogènes virulents pour la variété en question.

Ce nouveau modèle peut rapidement devenir complexe du fait des combinaisons de gène de virulence possibles. Pour parvenir à l'analyser dans le cas d'un mélange avec n variétés, les hypothèses suivantes ont été posées : les variétés du mélange sont présentes dans les mêmes proportions, toute la diversité des génotypes pathogènes est initialement présente, les coûts de virulence, c , sont les mêmes pour chaque gène de virulence, et le taux de reproduction de base (R) est le même pour toutes les variétés. L'ensemble de ces hypothèses rend le modèle symétrique et permet de suivre la dynamique épidémiologique en se focalisant

sur une seule variété du mélange. Le modèle d'équations différentielles obtenu est alors en dimension $n + 1$ et composé de n variables mesurant la densité d'hôtes de la variété focale infectés par un génotype pathogène d'une complexité de virulence donnée, plus une variable mesurant la densité d'hôtes de la variété focale "primés". Je réalise une analyse analytique relativement complète du modèle à l'équilibre.

Ce modèle présente deux résultats majeurs. Le premier résultat montre qu'une quantité relativement importante de gènes de résistance doit être déployée pour atteindre une faible prévalence de la maladie. Ce résultat est dû à la compétition intraspécifique dans la population de pathogène et à la présence des coûts de virulence qui tend à sélectionner une complexité de virulence intermédiaire. Il y a une exclusion compétitive entre les complexités de virulence ce qui donne une population pathogène constituée d'un ensemble de génotypes pathogènes avec la même complexité de virulence. Il est donc possible de prévenir l'émergence d'un génotype pathogène capable de contourner toutes les résistances déployées lorsque la diversité génétique des variétés est importante. De plus, si le nombre de variétés dans le mélange est suffisamment élevé, il est possible de se débarrasser de la maladie. Ce nombre critique de variétés peut être défini à partir de l'analyse analytique du modèle. Le *priming* permet de réduire sensiblement le nombre de génotypes de plantes nécessaires pour faire chuter la prévalence de la maladie en dessous d'un seuil d'acceptabilité de la maladie. Cette forte réduction est possible lorsque le taux de transmission, R , et le coût de virulence, c , sont suffisamment élevés. En effet, un fort coût de virulence sélectionne pour une faible complexité de virulence, ce qui maximise les interactions hôtes-pathogènes qui déclenchent le *priming*. Pour certains jeux de paramètres, lorsque l'efficacité du *priming* est totale, il est possible de réduire de moitié le nombre de variétés à utiliser pour atteindre le seuil d'acceptabilité.

D'un point de vue agroécologique, il semblait intéressant d'introduire ce seuil d'acceptabilité de la maladie car la disponibilité de gènes de résistance dans les cultivars est limitée. Ce chapitre montre une nouvelle fois l'intérêt des mélanges et l'importance du *priming* pour protéger les cultures des maladies des plantes. Ainsi, il est préférable d'exploiter les bénéfices du *priming* pour préserver les ressources génétiques tout en réduisant la prévalence de la maladie plutôt que de composer des mélanges avec un grand nombre de gènes de résistance. Actuellement, peu d'expérimentations ont tenté de quantifier le *priming* alors que je montre avec ce modèle qu'il serait intéressant de l'évaluer lors de la conception des mélanges d'hôtes.

3.2 Abstract

Multiline and cultivar mixtures are highly effective methods for agroecological plant disease control. Priming-induced cross protection, occurring when plants are challenged by avirulent pathogen genotypes, and resulting in increased resistance to subsequent infection by virulent ones, is one critical key to their lasting performance against polymorphic pathogen populations. Strikingly, this mechanism was until recently absent from mathematical models aiming at designing optimal host mixtures. We developed an epidemiological model to explore the effect of host mixtures composed of variable numbers of single-resistance cultivars on the equilibrium prevalence of the disease caused by pathogen populations polymorphic for virulence complexity. This model shows that a relatively large amount of resistance genes must be deployed to achieve low disease prevalence, as pathogen competition in mixtures tends to select for intermediate virulence complexity. By contrast, priming significantly reduces the number of plant genotypes needed to drop disease prevalence below an acceptable threshold. Given the limited availability of resistance genes in cultivars, this mechanism of plant immunity should be assessed when designing host mixtures.

Keywords : Sustainable agriculture, durable management of resistance, induced resistance, systemic acquired resistance, gene-for-gene interaction, virulence.

This article has been written by Pauline Clin, Frédéric Grogard, Ludovic Mailleret, Didier Andrivon and Frédéric Hamelin. It is published in *Evolutionary Applications*.

The source code for our interactive online interface is available at https://github.com/PaulineClin/Multiresistance_priming_model

3.3 Introduction

It has long been recognized that sustainable agriculture requires profound changes in agricultural practices (Eyhorn et al., 2019). Still, the vast majority of agro-ecosystems are grown as monocultures, i.e. as large and continuous deployment of a single plant genotype over potentially vast areas (McDonald and Stukenbrock, 2016). The development of mechanization, plant breeding and crop protection products promotes the use of monocultures be-

cause they facilitate crop management and ensure high yields under current management practices (Wuest et al., 2021).

Unfortunately, these homogeneous and simplified agricultural landscapes are particularly vulnerable to disease outbreaks (Brown, 2015), since pathogens are best transmitted in genetically similar environments (Stukenbrock and McDonald, 2008). In addition, genetically identical crops increase the selection pressure toward pathogens overcoming plant resistance. As a result, defeated resistances are no longer of agronomic value, the available genetic diversity is eroding (Thrupp, 2000), and the need for pesticides increases (Brown and Tellier, 2011).

Sustainable agriculture requires growers to preserve diversity and reduce inputs within the crops (Renard and Tilman, 2021). In addition to adequately managing the available genetic resources, increasing the diversity used allows growers both to maintain yields (Brooker et al., 2015; Prieto et al., 2015; Wuest et al., 2021) and to prevent the emergence of new pathogens (McDonald and Stukenbrock, 2016).

Several methods exist to increase plant diversity at the field scale. One is the use of intercropping, which consists of mixing several crop species at the same time and in the same field, thus increasing interspecific diversity (Boudreau, 2013). Another is to increase intraspecific plant diversity through cultivar or multiline mixtures (Mundt, 2002; Reiss and Drinkwater, 2018).

Cultivar mixtures consist in cultivating several cultivars of the same species but with different agronomic traits (including disease resistance) at the same time and in the same field (Wolfe, 1985). Their efficiency has been demonstrated for several decades across different pathosystems (Mundt, 2002; Reiss and Drinkwater, 2018; Yang et al., 2019; Kristoffersen et al., 2020). However, mixtures generally contain cultivars that may have different phenotypes in terms of plant size or harvest date for example. Under current agricultural practices, these differences require adaptation and may have a significant management cost, which compromise the adoption of cultivar mixtures (Brooker et al., 2015).

Multiline mixtures, by contrast, are constructed by mixing lines selected for phenotypic homogeneity of agronomic traits, except disease resistance (Browning and Frey, 1969). More specifically, multilines are near-isogenic lines differing only in the presence or absence of resistance genes against a specific disease (Mundt, 2002). Multilines have been widely grown over large areas in several parts of the world for decades (de Vallavieille-Pope, 2004), for ins-

tance in the U.S. against wheat stripe rust (Chen, 2007), in Japan against rice blast (Fukuoka and Okuno, 2019), and in Columbia against coffee leaf rust (Avelino et al., 2015). The number of varieties (or resistance genes) in the multilines is variable : 10 in Crew and Rely wheat cultivars (Allan et al., 1983, 1993), 2 to 4 (among 11) in Koshihikari BL and Sasanishiki BL rice cultivars (Abe, 2004; Ishizaki et al., 2005), and 5 to 11 in Castillo and Colombia coffee cultivars (Romero et al., 2014; Ward et al., 2017). The agronomic homogeneity conferred by multilines is compatible with current agricultural practices, which facilitates their use (Finckh et al., 2000).

Although multilines are often selected against a single disease, their genetic diversity may trigger immune priming, thereby protecting the crop against other diseases as well (Finckh et al., 2000). More specifically, pathogen genotypes that cannot circumvent a resistance gene often trigger resistance priming in the host. Priming confers an increased level of immunity against a large spectrum of pathogens (Wilkinson et al., 2019) including the targeted one. Actually, priming is known as a key element of the success of host mixtures, both in practice (e.g., Calonnec et al., 1996; Lannou et al., 2005) and in theory (Lannou et al., 1995; Clin et al., 2021). For instance, priming is considered to decrease disease prevalence in multilines of cereal crops, e.g. rice against blast (Koizumi et al., 2004).

An initial fear concerning multilines was the selection for “complex” pathogen genotypes which would circumvent all or nearly all resistance genes in the mixture (Carson, 2009; Mundt, 2014). The number of resistance genes a pathogen is able to overcome is termed “virulence complexity” in plant pathology (Milgroom, 2015). However, both modelling (Lannou and Mundt, 1997; Xu, 2012) and empirical evidence (Dileone and Mundt, 1994; Leung et al., 2003; Lannou et al., 2005) suggest that this risk might actually be limited. This is in line with early mathematical models on the subject (reviewed in Leonard and Czocho, 1980; Kiyosawa, 1982), which show that evolution yields convergence towards an intermediate virulence complexity, provided there is a cost to resistance-breaking (Groth, 1976). However, these were mainly population genetic models tracking pathogen genotype frequencies, but ignoring population densities. Therefore, these models were not designed to fully assess the epidemiological efficiency of multiline mixtures.

Specifically, the questions we ask are : (i) how does the prevalence of the disease depend on the number of resistant lines in the mixture? (ii) what is the additional effect of priming on this relationship? To address these questions, we built an epidemiological model allowing us to understand the dynamics of the pathogen population accounting for all possible host-

Line	Pathogen						
	$av_1/Av_2/Av_3$	$Av_1/av_2/Av_3$	$Av_1/Av_2/av_3$	$av_1/av_2/Av_3$	$av_1/Av_2/av_3$	$Av_1/av_2/av_3$	$av_1/av_2/av_3$
R_1	+	*	*	+	+	*	+
R_2	*	+	*	+	*	+	+
R_3	*	*	+	*	+	+	+
Virulence complexity	1	1	1	2	2	2	3

+ : infection, * : priming

TABLE 4 – Host-pathogen interactions in a multiline composed of 3 resistant lines. Each resistant line (row) corresponds to a single resistance gene (either R_1 , R_2 or R_3). There are seven possible pathogen genotypes that are able to infect at least one component of the multiline (columns) : $av_1/Av_2/Av_3$, $Av_1/av_2/Av_3$, ..., $av_1/av_2/av_3$ (Av means “avirulent” and av means “virulent”). For instance, $av_1/av_2/av_3$ means that this pathogen genotype is able to infect R_1 , R_2 , and R_3 : this is a triply virulent pathogen genotype. In contrast, $av_1/av_2/Av_3$, $av_1/Av_2/av_3$, $Av_1/av_2/av_3$ cannot infect R_3 , R_2 and R_1 , respectively, but instead trigger immune priming on R_3 , R_2 , and R_1 , respectively. They are doubly virulent. Singly virulent pathogen genotypes, $av_1/Av_2/Av_3$, $Av_1/av_2/Av_3$, and $Av_1/Av_2/av_3$, are able to infect R_1 , R_2 and R_3 , respectively, and trigger priming on R_2 and R_3 , R_1 and R_3 , and R_2 and R_3 , respectively. We ignore triply avirulent ($Av_1/Av_2/Av_3$) pathogen genotypes since they cannot infect any resistant variety, and therefore cannot invade host mixtures considered in this study. Virulence complexity is the number of varieties a pathogen genotype can infect.

pathogen interactions in multiline mixtures. By analyzing our model analytically, we first determine the existence of a diversity threshold, i.e. the necessary but sufficient number of components in the mixture to eradicate a pathogen in the absence of priming. We also evaluate the additional effect of immune priming on disease reduction within mixtures.

3.4 Modelling

Let us consider a multiline of n resistant lines, each having a single, but different, race-resistance gene, R_i , with $i = 1, \dots, n$. Table 4 shows an example of a gene-for-gene interaction matrix, following Flor (1971)’s gene for gene model, and taking priming into account for $n = 3$.

The total host density in the mixture is a constant. All varieties are present in the same proportion, and are assumed to be equal from an epidemiological standpoint. For instance, the maximum possible pathogen transmission rate R is the same for all varieties. These assumptions best fit multiline mixtures, in which the resistant varieties are often used in equal proportions, as in e.g. the Rely cultivar of wheat against stripe rust (Chen, 2007).

Bearing a virulence gene (av_i) involves a cost c to the pathogen, reducing its transmission rate by a factor $0 \leq 1 - c \leq 1$, as compared to an avirulent genotype on a variety with no resistance gene. The virulence cost is the same for all virulence genes. The idea of a cost as a

counterpart of the ability of breaking a resistance gene originated as a theoretical hypothesis to explain the often observed maintenance of polymorphism in pathogen populations, in both agricultural and wild ecosystems (Vanderplank, 1968; Sasaki, 2000; Gandon et al., 2002; Tellier and Brown, 2007b; Brown, 2015). Since then, such a cost has been demonstrated and measured in a number of parasites, including bacteria (Cruz et al., 2000; Wichmann and Bergelson, 2004), fungi (Carson, 1998; Thrall and Burdon, 2003; Bahri et al., 2009; Huang et al., 2010; Caffier et al., 2010; Bruns et al., 2014; Bousset et al., 2018), viruses (Jenner et al., 2002; Janzac et al., 2010; Fraile et al., 2010; Poulicard et al., 2010; Ishibashi et al., 2012; Khatabi et al., 2013), nematodes (Castagnone-Sereno et al., 2007) and oomycetes (Montarry et al., 2010).

The virulence cost is assumed to be multiplicative, meaning that if a pathogen genotype has k virulence genes, it bears a fitness cost $(1 - c)^k$ as compared to an avirulent genotype on a variety with no resistance gene (Groth, 1976; Marshall and Pryor, 1978; Leonard and Czochor, 1980; Kiyosawa, 1982; Ostergaard, 1983; Sasaki, 2000; Segarra, 2005; Tellier and Brown, 2007a). We denote as k the virulence complexity of a pathogen genotype, i.e. the number of virulence genes it possesses. Pathogen genotypes of virulence complexity k have a net transmission rate $(1 - c)^k R$ from the varieties they can infect.

The priming efficiency, $0 \leq \rho \leq 1$, reduces the probability that a host is infected by a virulent pathogen genotype. Experimental evidence suggest that priming usually becomes effective a few hours or days after challenge with an avirulent pathogen genotypes (Ross, 1961; Maleck et al., 2000). However, we ignore this delay for simplicity. Note that priming can be fully effective (Kuć, 1982). In such a case ($\rho = 1$), a virulent pathogen genotype cannot infect a primed host as long as priming is active.

The rate at which priming loses its efficiency is γ . It corresponds to the inverse of the mean time during which priming is effective. Several studies have shown that priming can last for several weeks. The original one (Ross, 1961) estimates that it persists for 20 days, but more recent reports show that it can last for weeks to months (Kuć, 1982; Fu and Dong, 2013).

We consider a continuous-time model with continuous planting and replanting best adapted to perennial crops in tropical regions (Madden et al., 2007). More specifically, we consider that the host is present yearlong and we ignore seasonality in climatic conditions for simplicity. This will allow us to identify the general mechanisms promoting the success (or failure) of host mixtures, which are expected to hold in annual crops as well.

Infected hosts remain infectious until harvest, as is the case for most plant viruses and

many other parasites. The rate at which a host is replaced with an uninfected one (due to harvesting and replanting) is α . It corresponds to the inverse of the length of the growing season.

Since the varieties are epidemiologically equal, they are interchangeable, and it is sufficient to keep track of the disease on a single variety to model the full epidemic (Appendix section 3.7.1). Therefore, we focus on one variety among the n varieties present in the mixture, hereafter called the focal variety. We denote by x_k the density of hosts of the focal variety that are infected by a given pathogen genotype of virulence complexity $k = 1, \dots, n$. The infection force of a given pathogen genotype having virulence complexity k is $f_k = kR(1-c)^k x_k$ since its per capita transmission rate is $R(1-c)^k$ and its density is kx_k . The density of hosts of the focal variety that are primed is m . The density of uninfected and unprimed hosts for the focal variety is defined as X . The priming force is P . It is proportional to the density of pathogen genotypes that can trigger priming on the focal variety. The infection force of the pathogen population on the focal variety is F . It is proportional to the density of pathogen genotypes that can infect the focal variety. The expressions for X , P , and F are provided in Appendix (Eq. S8, S9, and S10, respectively).

Without loss of generality, we take the average length of the growing season ($1/\alpha$) as a unit of time. We introduce the re-scaled removal rate $\nu = (\alpha + \gamma)/\alpha$, meaning that primed hosts can be removed due to either harvest or loss of priming.

The model is expressed as a system of $n + 1$ ordinary differential equations, in which the prime denotes differentiation with respect to time : for $k = 1, \dots, n$,

$$\begin{aligned}
 \underbrace{x'_k}_{\substack{\text{rate of change of hosts} \\ \text{of the focal variety} \\ \text{infected by a genotype} \\ \text{of complexity } k}} &= \underbrace{f_k}_{\substack{\text{infection force} \\ \text{of a genotype} \\ \text{of complexity } k}} \left(\underbrace{X}_{\substack{\text{uninfected and} \\ \text{unprimed hosts} \\ \text{of the focal variety}}} + (1-\rho) \underbrace{m}_{\substack{\text{hosts of the} \\ \text{focal variety} \\ \text{that are primed}}} \right) - \underbrace{x_k}_{\substack{\text{harvested} \\ \text{hosts}}} , \\
 \underbrace{m'}_{\substack{\text{rate of change of hosts} \\ \text{of the focal variety} \\ \text{that are primed}}} &= \underbrace{P}_{\substack{\text{priming force} \\ \text{of the pathogen} \\ \text{population}}} X - \underbrace{F}_{\substack{\text{infection force of} \\ \text{the pathogen} \\ \text{population}}} (1-\rho)m - \underbrace{\nu m}_{\substack{\text{loss of} \\ \text{priming} \\ \text{or harvest}}} . \tag{1}
 \end{aligned}$$

The analysis of the model is provided in Appendix section 3.7.3. We assumed that the maximum pathogen diversity was initially present (i.e., $2^n - 1$ pathogen genotypes, e.g. 31 for $n = 5$, or 1023 for $n = 10$), and we let the host-pathogen dynamics determine which pathogen

Parameter	Definition
n	number of resistant varieties in the mixture
R_i	variety with a single resistance gene at locus $i = 1, \dots, n$
k	virulence complexity of pathogen genotype : $k = 1, \dots, n$
c	virulence cost : $c \in [0, 1]$
ρ	priming effect : $\rho \in [0, 1]$
γ	priming loss rate : $\gamma \geq 0$
α	harvest and replanting rate : $\alpha > 0$
R	transmission rate : $R > 1$
ν	re-scaled removal rate : $\nu = (\gamma + \alpha)/\alpha \geq 1$
Variable	Definition
x_k	proportion of infected host for the focal variety by a pathogen of virulence complexity k
m	proportion of primed hosts for the focal variety
X	proportion of uninfected and unprimed hosts for the focal variety

TABLE 5 – Model parameters and variables.

genotypes go extinct. The model notations and their definitions are listed in Table 10.

3.5 Results

Intraspecific competition selects for an intermediate virulence complexity. The analysis of our model revealed that only one virulence complexity, k^* , persists in the pathogen population at endemic equilibrium (Appendix, Theorem 1). This virulence complexity, k^* , turns out to be the one that maximizes $\phi_k = kR(1 - c)^k$, which emerges as a metric of fitness. Figure 16 shows that pathogen fitness, ϕ_k , is maximized for an intermediate level of virulence complexity, k^* .

As a result, the number of genotypes in the pathogen population is the number of possible virulence combinations resulting in pathogens of virulence complexity k^* , that is $\binom{n}{k^*}$ (e.g. 10 for $n = 5$ and $k^* = 3$, or 120 for $n = 10$ and $k^* = 3$).

How many varieties are needed to eradicate the disease? Figure 17 shows that it is possible to eradicate the disease provided a sufficient number of varieties is present in the mixture. The minimum number of varieties required to eradicate the disease can be approximated as $n_c = R/(-\log(1 - c)e)$, where $e = \exp(1)$. For the parameter set used in Figure 17, $n_c \approx 5.15$. This approximation holds regardless whether priming occurs ($\rho > 0$) or not ($\rho = 0$).

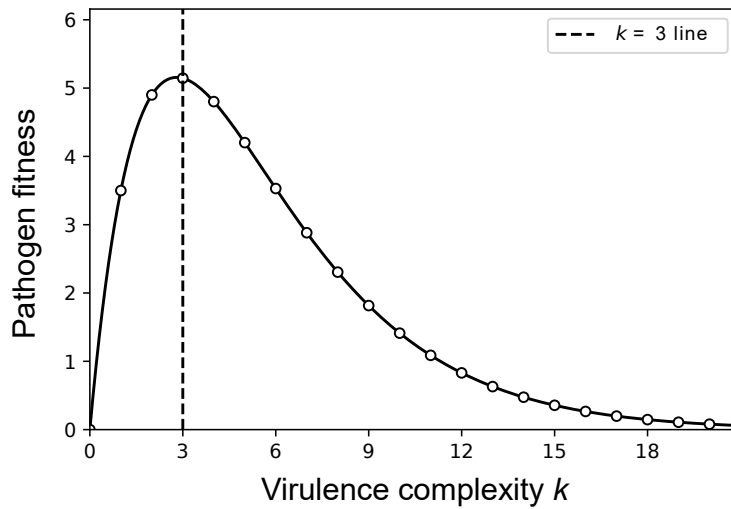


FIGURE 16 – Pathogen fitness, $\phi_k = kR(1 - c)^k$, as a function of virulence complexity k . Virulence complexity is the number of varieties a pathogen can infect, subject to a multiplicative cost c . The maximum possible transmission rate is R . The pathogen fitness is maximized for an intermediate level of virulence complexity, k^* . For the parameter values taken in this example ($R = 5$ and $c = 0.3$), $k^* = 3$. Note that the dotted line does not go through the maximum of the curve because k can take only integer values.

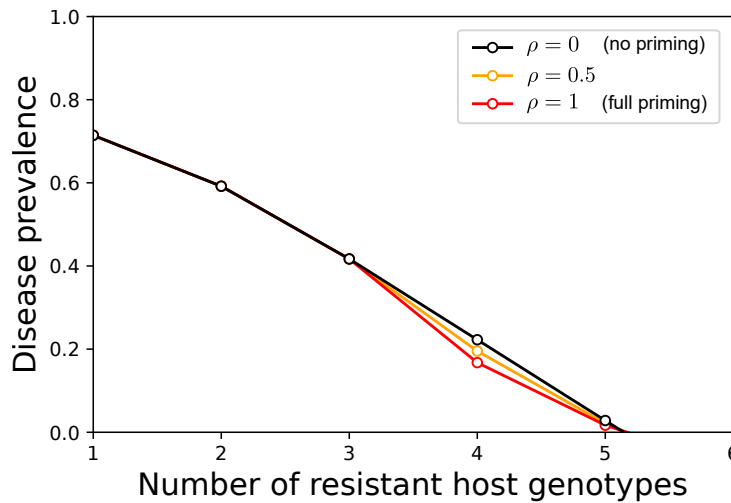


FIGURE 17 – Total prevalence of the disease at equilibrium, $\bar{\mathcal{P}}$, as a function of the number of varieties in the mixture n . Parameter values : $R = 5$ (transmission rate), $c = 0.3$ (virulence cost), and $v = 1$ (re-scaled removal rate). In this case, using 5 varieties in the mixture is sufficient to eradicate the disease. The priming efficiency (ρ) has little influence on the prevalence.

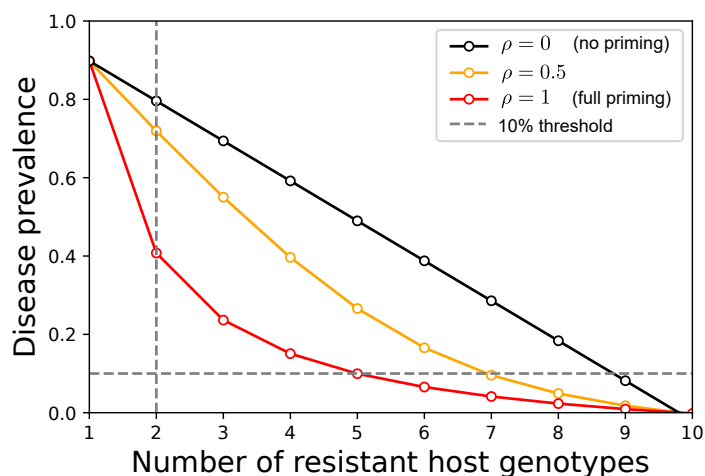


FIGURE 18 – Total equilibrium prevalence of the disease $\bar{\mathcal{P}}$ as a function of the number of varieties in the mixture n . The 10% prevalence threshold corresponds to a possible acceptable threshold in an agroecological context. Parameters values : $R = 20$ (transmission rate), $c = 0.5$ (virulence cost) and $\nu = 1$ (re-scaled removal rate). In this case, the number of varieties needed to bring the prevalence below the 10% threshold can be reduced from 9 to 5 through priming. The $n = 2$ line corresponds to a possible situation in which the genetic resource is limited to $n = 2$. The prevalence can be reduced from 0.8 to 0.4 through priming.

However, for n_c to keep a reasonably low value, R must be relatively low, and c must not be too low (Appendix section 3.7.5). For instance, Figure 17 shows that mixing $n_c \approx 5$ varieties enables eradicating the disease for $R = 5$ and $c = 0.3$.

Priming may strongly reduce the prevalence of the disease. Because the genetic resource is limited, it may not be possible to eradicate the disease. For instance, Figure 18 shows that, for $R = 20$ and $c = 0.5$, a relatively high number of varieties would be needed to eradicate the disease ($n_c \approx 10$). Nevertheless, in an agroecological context, the objective may be not to exceed a prevalence threshold of 10% for example. The number of varieties required to achieve this objective depends on whether priming is effective or not. Figure 18 shows that the number of varieties needed to bring the prevalence below the 10% threshold can be reduced from 9 to 5 through priming. Moreover, even if less than 5 varieties are available, it is still possible to strongly reduce the prevalence through priming. For instance, Figure 18 shows a possible situation in which mixture involves only two varieties : then, disease prevalence can be reduced from 0.8 to 0.4 through priming.

Additional figures showing qualitatively similar results with other parameter sets can be found in Appendix (Fig. 25 and 26). Our work is also supported by an interactive interface allowing the user to test their own parameter sets : https://share.streamlit.io/paulineclin/multiresistance_priming_model/main/app.py

3.6 Discussion

Bio-diversification is one leading principle of agroecology (Altieri, 2018). Host diversification methods include cultivar and multiline mixtures. The abundant research on mixtures efficacy includes a number of modeling and simulation studies, recently reviewed in (Rimbaud et al., 2021). However, few simple epidemiological models have been developed to mathematically analyze host mixtures, unravel their mechanisms, and optimize their design (e.g. Mikaberidze et al., 2015; Clin et al., 2021). Most early models (reviewed in Leonard and Czocho, 1980; Kiyosawa, 1982) were population genetics models targeting pathogen evolution. They were therefore not designed to answer questions such as the number of varieties needed to eradicate a disease or the effect of priming on disease prevalence. In this study, we developed a model to address these questions both for cultivar and multiline mixtures mixing qualitative resistance genes.

Our study showed that intraspecific competition in the pathogen population selects for an intermediate virulence complexity (Figure 16). This result is akin to competitive exclusion in ecology. The pathogen population is however composed of a set of genotypes having the same virulence complexity. The virulence complexity that is selected for is the one maximizing a metric of pathogen fitness. This metric of fitness is the same as in early population genetic models (e.g. Groth, 1976). However, these population genetic models (reviewed in Leonard and Czocho, 1980; Kiyosawa, 1982) assumed such a fitness metric, while ours emerges from the analysis of a novel epidemiological model. If the virulence cost is sufficiently large, an intermediate virulence complexity is selected for, meaning that evolution does not ultimately select for pathogen genotypes capable of breaking all the resistance genes in the mixture. However, we assumed that pathogen reproduction was clonal. Sexual reproduction and recombination, by regenerating some variability in virulence complexity, would challenge the observation of a unique virulence complexity in the pathogen population (McDonald and Linde, 2002). Nevertheless, the average virulence complexity might remain close to the one predicted by our asexual model.

Our epidemiological approach allowed us to show that it is possible to eradicate the disease provided a sufficient number of varieties is present in the mixture (Figure 17). From a different perspective, based on a model allowing for quantitative resistances, Mikaberidze et al. (2015) showed a similar result for fully or highly specialized pathogens. In our framework, fully or highly specialized pathogens correspond to singly virulent pathogens. We sho-

wed that disease eradication is still possible, in theory, when the pathogen population includes multivirulent genotypes, provided that a sufficient number of resistance genes are available. We additionally showed that in case the available number of varieties does not permit us to eradicate the disease, priming may nevertheless reduce the final prevalence of the disease (Fig. 18). However, for priming to have a strong effect, the pathogen must have a large transmission rate (Mikaberidze et al., 2016), and the virulence cost must be relatively large as well (Nilusmas et al., 2020a). This is because a high virulence cost selects for low virulence complexity, which maximizes host-pathogen interactions that trigger priming. In this way, priming increases the cross-protection between varieties and consequently improves the durability of resistances.

In agroecology, the objective is often to decrease the prevalence of the disease below an acceptable threshold, instead of trying to eradicate the disease entirely. Again, if the transmission rate and the virulence cost are large, priming enables us to strongly decrease the number of varieties required to satisfy the acceptable threshold. For instance, Figure 18 shows that the number of varieties can be divided by half, which would make the use of host mixtures more achievable in practice. These results highlight the key role of priming in designing methods for sustainable agriculture.

Although tailored for multilines, we expect our model to apply to cultivar mixtures as well, provided the components of the mixture are in equal proportion, and each carries a single and specific resistance gene. However, cultivars in mixtures may contain multiple resistance genes (Koizumi, 2001). Therefore, extending the model to account for quantitative resistances or gene pyramiding would be a logical continuation of the study. Technically, this would consist in relaxing the assumptions that all hosts confer the same transmission rate to the pathogen, and that resistances are associated with the same virulence cost. Such extensions would likely challenge mathematical tractability, unless the number of varieties in the mixtures is reduced to a small number. This is a work under progress. From a broader perspective, our model shares several features (host heterogeneity, multiplicative costs, equal frequency of resistant host genotypes) with non-plant models, including bacteriophages for instance (Chabas et al., 2018).

To go further in the study of host mixtures, it would be relevant to consider a susceptible variety in the mixture, as in e.g. (Kiyosawa, 1977). Susceptible varieties would form a refuge for an avirulent pathogen genotype, which would in turn trigger priming on the resistant varieties. Also, susceptible varieties are sometimes more economically profitable than resis-

tant varieties (Zhu et al., 2000; Ben M'Barek et al., 2020), which would increase the expected benefits from mixtures. This extension of the present work is left for a future paper.

Our results should not be interpreted at a larger spatial scale, namely that of a landscape composed of a mosaic of monocultures with distinct resistance genes. This is because priming does not operate at the scale of a field. Other spatial aspects, including the spreading speeds of different pathogen genotypes in host mixtures, would however deserve to be investigated to better comprehend the multiple facets of host mixtures. Finally, the exploration of the stochastic and evolutionary dynamics of pathogens in host mixtures (Bourget et al., 2013; Chabas et al., 2018) could also complement or challenge some of the results of this article, concerning for example the number of varieties necessary to prevent pathogen invasion.

3.7 Appendix

Organisation of this document

This document consists of six sections :

- **S1. Lower dimension models.** This section introduces the full model for host mixtures containing a low number of resistant varieties ($n = 2$, and then $n = 3$). The complexity of the full model increases quickly with n . Specifically, the model is composed of $n(1 + 2^{n-1})$ coupled ordinary differential equations (e.g. 15 for $n = 3$). Therefore, we propose a way to reduce the model dimension based on a symmetry assumption. The reduced model has dimension $n + 1$.
- **S2. Model for an arbitrary number n of varieties.** This section shows how the reduced models from the previous section can be generalized to a mixture with n varieties. A biological interpretation of the different terms of the model is provided.
- **S3. Analysis.** This section shows model equilibria, whether they are biologically feasible, and whether they are locally stable. In particular, we show that there is a competitive exclusion principle whereby a single virulence complexity persists in the system.
- **S4. Warning about cases in which $1/c$ is an integer.** This section shows that there exist special cases in which the competitive exclusion principle and/or the symmetry assumption made to reduce the model dimension are not valid. However, these special cases are non-generic, i.e. biologically irrelevant. Therefore, their study is out of the scope of this paper.
- **S5. Prevalence of the disease.** This section shows how to compute the prevalence of

the disease as a function of the number of varieties in the mixture, and how it varies with the model parameters.

- **S6. Area Under Disease Progress Curve (AUDPC).** This section introduces the AUDPC as a metric of the epidemic size over time and shows how it depends on the number of varieties in the mixture, with and without priming.

3.7.1 Lower dimension models

Common notations

The total host density is N , a constant. The number of varieties in the mixture is n . The varieties correspond to host genotypes with a single resistance gene, R_i , $i = 1, \dots, n$. All varieties are present in the same proportion $p = \frac{1}{n}$.

The density of uninfected hosts of variety R_i is S_i , for $i = 1, \dots, n$. Similarly, the density of primed hosts of variety R_i is S_i^* , for $i = 1, \dots, n$.

The transmission rate, β , is the same for all pathogen genotypes. The virulence cost, $0 \leq c \leq 1$, is the same for all virulence alleles. The virulence cost is multiplicative, meaning that if a pathogen genotype has k virulence alleles, it bears a fitness cost $(1 - c)^k$. We note that $1 \leq k \leq n$ is termed the virulence complexity of the pathogen genotype. The priming efficiency, $0 \leq \rho \leq 1$, reduces the probability that a host is infected by a virulent pathogen genotype. The rate at which priming loses its efficiency is γ . The rate at which a host is replaced with an uninfected one (due to harvesting and replanting) is α .

Model parameters and variables are listed in Table 10.

Model for $n = 2$ varieties

The first step in building our model is to consider the simplest host mixture, one with only two resistant varieties. The outcome of the possible host-pathogen interactions are summarized in Table 7. Each resistant variety corresponds to a single resistance gene (either R_1 or R_2). There are three possible pathogen genotypes: av_1/Av_2 , Av_1/av_2 , and av_1/av_2 (Av means “avirulent” and av means “virulent”). For instance, Av_1/av_2 means avirulent with respect to R_1 and virulent with respect to R_2 . More specifically, Av_1/av_2 cannot infect R_1 , but instead triggers immune priming on R_1 . Symmetrically, the other singly virulent pathogen genotype, av_1/Av_2 , triggers immune priming on R_2 . In contrast, av_1/av_2 means that this pathogen

Parameter	Definition
n	number of resistant varieties in the mixture
R_i	variety with a single resistance gene at locus $i = 1, \dots, n$
p	proportion of each variety in the mixture : $p = 1/n$
k	virulence complexity of a pathogen genotype : $k = 1, \dots, n$
c	virulence cost : $c \in [0, 1]$
ρ	priming effect : $\rho \in [0, 1]$
γ	priming loss rate : $\gamma \geq 0$
α	harvest and replanting rate : $\alpha > 0$
β	pathogen transmission rate : $\beta > 0$
N	total host population density : $N > 0$
R	basic reproduction number : $R = \beta N / \alpha > 1$
ν	dimensionless parameter : $\nu = (\gamma + \alpha) / \alpha \geq 1$
Variable	Definition
t	time : $t \geq 0$
I_i	density of hosts of variety i infected by the associated singly virulent pathogen genotype
J_i	density of hosts of variety i infected by a doubly virulent pathogen genotype
G_i	density of hosts of variety i infected by the triply virulent pathogen genotype (for $n = 3$)
S_i^*	density of hosts of variety i that are primed
S_i	density of hosts of variety i that are uninfected
y_i	proportion of hosts of variety i infected by the associated singly virulent pathogen : $y_i = I_i / N$
z_i	proportion of hosts of variety i infected by a doubly virulent pathogen : $z_i = J_i / N$
m_i	proportion of hosts of variety i that are primed : $m = S_i^* / N$
x_k	proportion of hosts of the focal variety infected by a pathogen of virulence complexity k
m	proportion of hosts of the focal variety that are primed
X	proportion of hosts of the focal variety that are neither infected nor primed

TABLE 6 – Model parameters and variables.

Variety \ Pathogen	Pathogen		
	av_1/Av_2	Av_1/av_2	av_1/av_2
R_1	1	priming	1
R_2	priming	1	1

TABLE 7 – The symbol 1 means infection.

genotype is able to infect both R_1 and R_2 : this is a doubly virulent pathogen genotype. We ignore doubly avirulent (AV_1/AV_2) pathogen genotypes since they cannot infect both varie-

ties, and therefore cannot invade the host mixture considered.

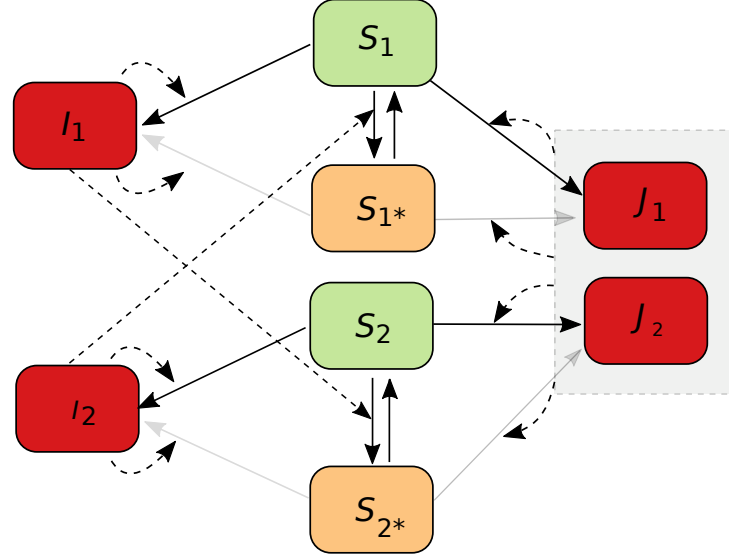


FIGURE 19 – Simplified compartmental diagram for the epidemiological model (2). The model notations and their definitions are listed in Table 10.

The density of hosts of variety R_i infected by the corresponding singly virulent pathogen genotype is I_i , for $i = 1, 2$. The density of hosts of variety R_i infected by the doubly virulent pathogen genotype is J_i , for $i = 1, 2$. The density of uninfected hosts of variety R_i is therefore $S_i = pN - S_i^* - I_i - J_i$, for $i = 1, 2$.

The model depicted in Figure 19 is formulated as a system of ordinary differential equations, in which the dot denotes differentiation with respect to time t :

$$\begin{aligned}
 \dot{I}_1 &= (1-c)\beta I_1 S_1 + (1-\rho)(1-c)\beta I_1 S_1^* - \alpha I_1, \\
 \dot{I}_2 &= (1-c)\beta I_2 S_2 + (1-\rho)(1-c)\beta I_2 S_2^* - \alpha I_2, \\
 \dot{J}_1 &= (1-c)^2\beta(J_1 + J_2)S_1 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_1 + J_2)S_1^* - \alpha J_1, \\
 \dot{J}_2 &= (1-c)^2\beta(J_1 + J_2)S_2 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_1 + J_2)S_2^* - \alpha J_2, \\
 \dot{S}_1^* &= (1-c)\beta I_2 S_1 - (1-\rho)\beta S_1^* \left((1-c)I_1 + (1-c)^2(J_1 + J_2) \right) - (\gamma + \alpha)S_1^*, \\
 \dot{S}_2^* &= (1-c)\beta I_1 S_2 - (1-\rho)\beta S_2^* \left((1-c)I_2 + (1-c)^2(J_1 + J_2) \right) - (\gamma + \alpha)S_2^*.
 \end{aligned} \tag{2}$$

We re-scale variables and parameters in this way :

$$\begin{aligned} y_1 &= \frac{I_1}{N}, & y_2 &= \frac{I_2}{N}, & z_1 &= \frac{J_1}{N}, & z_2 &= \frac{J_2}{N}, & m_1 &= \frac{S_1^*}{N}, \\ m_2 &= \frac{S_2^*}{N}, & t^* &= \alpha t, & R &= \frac{\beta N}{\alpha}, & \nu &= \frac{(\gamma + \alpha)}{\alpha}. \end{aligned}$$

In dimensionless form, uninfected hosts densities are $s_1 = \frac{1}{2} - m_1 - y_1 - z_1$ and $s_2 = \frac{1}{2} - m_2 - y_2 - z_2$. A dimensionless version of model (2) is the following, where the prime denotes differentiation with respect to t^* :

$$\begin{aligned} y_1' &= (1 - c)Ry_1s_1 + (1 - \rho)(1 - c)Ry_1m_1 - y_1, \\ y_2' &= (1 - c)Ry_2s_2 + (1 - \rho)(1 - c)Ry_2m_2 - y_2, \\ z_1' &= (1 - c)^2R(z_1 + z_2)s_1 + (1 - \rho)(1 - c)^2R(z_1 + z_2)m_1 - z_1, \\ z_2' &= (1 - c)^2R(z_1 + z_2)s_2 + (1 - \rho)(1 - c)^2R(z_1 + z_2)m_2 - z_2, \\ m_1' &= (1 - c)Ry_2s_1 - (1 - \rho)Rm_1((1 - c)y_1 + (1 - c)^2(z_1 + z_2)) - \nu m_1, \\ m_2' &= (1 - c)Ry_1s_2 - (1 - \rho)Rm_2((1 - c)y_2 + (1 - c)^2(z_1 + z_2)) - \nu m_2. \end{aligned} \tag{3}$$

Figure 20A shows that regardless of the initial conditions on each variety, the infection dynamics of both varieties may converge and become identical (meaning that $y_1 - y_2 \rightarrow 0$, $z_1 - z_2 \rightarrow 0$, and $m_1 - m_2 \rightarrow 0$). Thus, the above model (3) may be reduced such that the epidemic dynamics are entirely described by keeping track of a single variety.

Next, we assume that both varieties share the same initial conditions, that is $y_i(0) = y_0$, $z_i(0) = z_0$, and $m_i(0) = m_0$, for $i = 1, 2$. In this way, their dynamics are identical, meaning that $y_1(t) = y_2(t)$, $z_1(t) = z_2(t)$, and $m_1(t) = m_2(t)$ for all t .

Let us focus on one of both varieties, hereafter the focal variety. In what follows, we denote by x_k the density of hosts of the focal variety that are infected by one pathogen genotype of virulence complexity $k = 1, 2$. The density of hosts of the focal variety infected by the corresponding singly virulent pathogen genotype is x_1 . The density of hosts of the focal variety infected by the doubly virulent pathogen genotype is x_2 . The density of hosts of the focal variety that are primed is m .

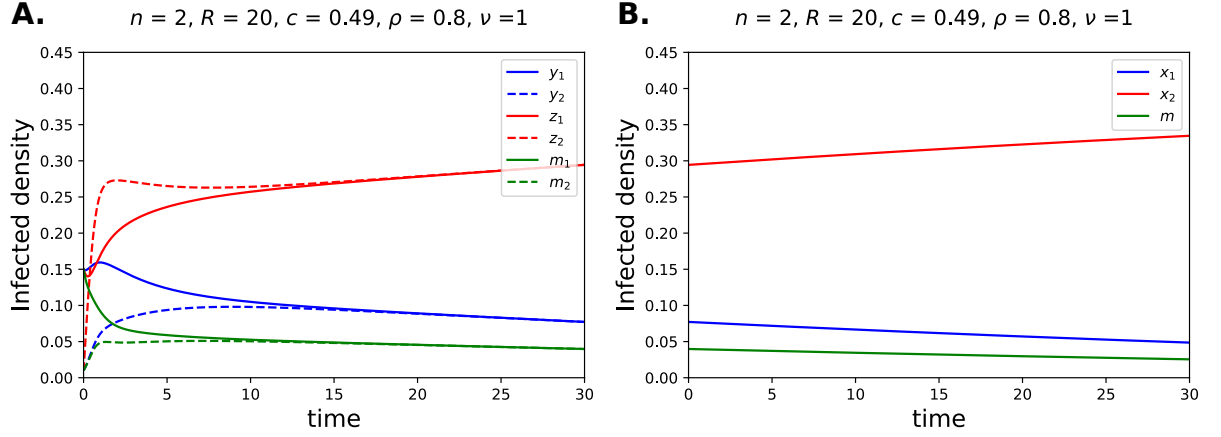


FIGURE 20 – Infection dynamics over time for a model with $n = 2$ varieties. **A** shows a simulation from the full model (3). The full lines correspond to variety 1, and the dashed lines correspond to variety 2. The density of hosts of variety i infected by the corresponding singly virulent pathogen genotype is y_i , $i = 1, 2$. The density of hosts of variety i infected by the doubly virulent pathogen genotype is z_i , $i = 1, 2$. The density of hosts of variety i that are primed is m_i , $i = 1, 2$. The initial conditions were arbitrarily chosen as $y_1 = z_1 = m_1 = 0.15$, and $y_2 = z_2 = m_2 = 0.01$. **B** shows a simulation from the reduced model (4), i.e. the model keeping track of a single focal variety. The density of hosts of the focal variety infected by the corresponding singly virulent pathogen genotype is x_1 . The density of hosts of the focal variety infected by the doubly virulent pathogen genotype is x_2 . The density of hosts of the focal variety that are primed is m . The initial conditions in **B** are the final conditions (at time $t = 30$) in **A**.

The reduced model is :

$$\begin{aligned}
 x_1' &= x_1 \left(R(1-c) \left(\frac{1}{2} - m - x_1 - x_2 \right) + (1-\rho)m \right) - 1, \\
 x_2' &= x_2 \left(2R(1-c)^2 \left(\frac{1}{2} - m - x_1 - x_2 \right) + (1-\rho)m \right) - 1, \\
 m' &= \left(\frac{1}{n} - m - x_1 - x_2 \right) R(1-c)x_1 - (1-\rho)m \left(R(1-c)x_1 + R(1-c)^2 2x_2 \right) - \nu m.
 \end{aligned} \tag{4}$$

Figure 20B shows that the reduced model (4) indeed extrapolates the dynamics from the full model (3).

Model for $n = 3$ varieties

Variety \ Pathogen	Pathogen						
	$av_1/Av_2/Av_3$	$Av_1/av_2/Av_3$	$Av_1/Av_2/av_3$	$av_1/av_2/Av_3$	$av_1/Av_2/av_3$	$Av_1/av_2/av_3$	$av_1/av_2/av_3$
R_1	1	priming	priming	1	1	priming	1
R_2	priming	1	priming	1	priming	1	1
R_3	priming	priming	1	priming	1	1	1

TABLE 8 – The symbol 1 means infection.

The model is extended to $n = 3$ varieties. The outcome of the possible host-pathogen

interactions are summarized in Table 8. Each resistant variety corresponds to a single resistance gene (either R_1 , R_2 or R_3). There are seven possible pathogen genotypes : $av_1/Av_2/Av_3$, $Av_1/av_2/Av_3$, $Av_1/Av_2/av_3$, $av_1/av_2/Av_3$, $av_1/Av_2/av_3$, $Av_1/av_2/av_3$ and $av_1/av_2/av_3$ (Av means “avirulent” and av means “virulent”). For instance, $av_1/av_2/av_3$ means that this pathogen genotype is able to infect R_1 , and R_2 , and R_3 : this is a triply virulent pathogen genotype. In contrast, $av_1/av_2/Av_3$, $av_1/Av_2/av_3$, $Av_1/av_2/av_3$ cannot infect R_3 , R_2 and R_1 , respectively, but instead trigger immune priming on R_3 , R_2 , and R_1 , respectively. They are doubly virulent. By definition, singly virulent pathogen genotypes $av_1/Av_2/Av_3$, $Av_1/av_2/Av_3$, $Av_1/Av_2/av_3$ are able to infect R_1 , R_2 and R_3 , and trigger priming on R_2 and R_3 , R_1 and R_3 , and R_2 and R_3 , respectively. We ignore triply avirulent ($Av_1/Av_2/Av_3$) pathogen genotypes since they cannot infect any variety, and therefore cannot invade this host mixture.

The density of hosts of variety R_i infected by the corresponding singly virulent pathogen genotype is I_i , for $i = 1, 2, 3$. The density of hosts of variety R_i infected by a doubly virulent pathogen genotype having virulence alleles i and j is J_{ij} , for $i, j = 1, 2, 3$ and $j \neq i$. For example, J_{12} corresponds to hosts of variety R_1 infected by the pathogen genotype $av_1/av_2/v_3$, whereas J_{21} corresponds to hosts of variety R_2 infected by the same pathogen genotype. The density of hosts of variety R_i infected by the triply virulent pathogen genotype is G_i , for $i = 1, 2, 3$. The density of uninfected hosts of variety R_i is therefore $S_i = pN - S_i^* - I_i - J_{ij} - J_{ik} - G_i$, for $i = 1, 2, 3$, $i \neq j \neq k$.

The model is formulated as a system of ordinary differential equations, in which the dot denotes differentiation with respect to time t :

$$\begin{aligned}
\dot{I}_1 &= (1-c)\beta I_1 S_1 + (1-\rho)(1-c)\beta I_1 S_1^* - \alpha I_1, \\
\dot{I}_2 &= (1-c)\beta I_2 S_2 + (1-\rho)(1-c)\beta I_2 S_2^* - \alpha I_2, \\
\dot{I}_3 &= (1-c)\beta I_3 S_3 + (1-\rho)(1-c)\beta I_3 S_3^* - \alpha I_3, \\
\dot{J}_{1,2} &= (1-c)^2\beta(J_{1,2} + J_{2,1})S_1 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{1,2} + J_{2,1})S_1^* - \alpha J_{1,2}, \\
\dot{J}_{1,3} &= (1-c)^2\beta(J_{1,3} + J_{3,1})S_1 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{1,3} + J_{3,1})S_1^* - \alpha J_{1,3}, \\
\dot{J}_{2,1} &= (1-c)^2\beta(J_{1,2} + J_{2,1})S_2 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{1,2} + J_{2,1})S_2^* - \alpha J_{2,1}, \\
\dot{J}_{2,3} &= (1-c)^2\beta(J_{2,3} + J_{3,2})S_2 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{2,3} + J_{3,2})S_2^* - \alpha J_{2,3}, \\
\dot{J}_{3,1} &= (1-c)^2\beta(J_{3,1} + J_{1,3})S_3 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{3,1} + J_{1,3})S_3^* - \alpha J_{3,1}, \\
\dot{J}_{3,2} &= (1-c)^2\beta(J_{3,2} + J_{2,3})S_3 + (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{3,2} + J_{2,3})S_3^* - \alpha J_{3,2}, \\
\dot{G}_1 &= (1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_1 + (1-\rho)(1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_1^* - \alpha G_1, \\
\dot{G}_2 &= (1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_2 + (1-\rho)(1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_2^* - \alpha G_2, \\
\dot{G}_3 &= (1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_3 + (1-\rho)(1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_3^* - \alpha G_3, \\
\dot{S}_1^* &= (1-c)\beta(I_2 + I_3)S_1 + (1-c)^2\beta(J_{2,3} + J_{3,2})S_1 - (1-\rho)(1-c)\beta I_1 S_1^* \\
&\quad - (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{1,2} + J_{2,1})S_1^* - (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{1,3} + J_{3,1})S_1^* \\
&\quad - (1-\rho)(1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_1^* - (\gamma + \alpha)S_1^*, \\
\dot{S}_2^* &= (1-c)\beta(I_1 + I_3)S_2 + (1-c)^2\beta(J_{1,3} + J_{3,1})S_2 - (1-\rho)(1-c)\beta I_2 S_2^* \\
&\quad - (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{1,2} + J_{2,1})S_2^* - (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{2,3} + J_{3,2})S_2^* \\
&\quad - (1-\rho)(1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_2^* - (\gamma + \alpha)S_2^*, \\
\dot{S}_3^* &= (1-c)\beta(I_1 + I_2)S_3 + (1-c)^2\beta(J_{1,2} + J_{2,1})S_3 - (1-\rho)(1-c)\beta I_3 S_3^* \\
&\quad - (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{1,3} + J_{3,1})S_3^* - (1-\rho)(1-c)^2\beta(J_{2,3} + J_{3,2})S_3^* \\
&\quad - (1-\rho)(1-c)^3\beta(G_1 + G_2 + G_3)S_3^* - (\gamma + \alpha)S_3^*.
\end{aligned} \tag{5}$$

We re-scale variables and parameters in this way :

$$\begin{aligned}
y_1 &= \frac{I_1}{N}, \quad y_2 = \frac{I_2}{N}, \quad y_3 = \frac{I_3}{N}, \quad z_{1,2} = \frac{J_{1,2}}{N}, \quad z_{1,3} = \frac{J_{1,3}}{N}, \quad z_{2,1} = \frac{J_{2,1}}{N}, \\
z_{2,3} &= \frac{J_{2,3}}{N}, \quad z_{3,1} = \frac{J_{3,1}}{N}, \quad z_{3,2} = \frac{J_{3,2}}{N}, \quad w_1 = \frac{G_1}{N}, \quad w_2 = \frac{G_2}{N}, \quad w_3 = \frac{G_3}{N}, \\
m_1 &= \frac{S_1^*}{N}, \quad m_2 = \frac{S_2^*}{N}, \quad m_3 = \frac{S_3^*}{N}, \quad t^* = \alpha t, \quad R = \frac{\beta N}{\alpha}, \quad v = \frac{(\gamma + \alpha)}{\alpha}.
\end{aligned}$$

In dimensionless form, uninfected hosts densities are $s_1 = \frac{1}{3} - m_1 - y_1 - z_{1,2} - z_{1,3} - w_1$, $s_2 = \frac{1}{3} - m_2 - y_2 - z_{2,1} - z_{2,3} - w_2$, and $s_3 = \frac{1}{3} - m_3 - y_3 - z_{3,1} - z_{3,2} - w_3$. A dimensionless version of model (5) is the following, where the prime denotes differentiation with respect to t^* :

$$\begin{aligned}
 y'_1 &= (1-c)Ry_1 \left(\frac{1}{3} - m_1 - y_1 - z_{1,2} - z_{1,3} - w_1 \right) + (1-\rho)(1-c)Ry_1 m_1 - y_1, \\
 y'_2 &= (1-c)Ry_2 \left(\frac{1}{3} - m_2 - y_2 - z_{2,1} - z_{2,3} - w_2 \right) + (1-\rho)(1-c)Ry_2 m_2 - y_2, \\
 y'_3 &= (1-c)Ry_3 \left(\frac{1}{3} - m_3 - y_3 - z_{3,1} - z_{3,2} - w_3 \right) + (1-\rho)(1-c)Ry_3 m_3 - y_3, \\
 z'_{1,2} &= (1-c)^2 R(z_{1,2} + z_{2,1}) \left(\frac{1}{3} - y_1 - y_1 - z_{1,2} - z_{1,3} - w_1 \right) + (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,2} + z_{2,1}) m_1 - z_{1,2}, \\
 z'_{1,3} &= (1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) \left(\frac{1}{3} - m_1 - y_1 - z_{1,2} - z_{1,3} - w_1 \right) + (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) m_1 - z_{1,3}, \\
 z'_{2,1} &= (1-c)^2 R(z_{1,2} + z_{2,1}) \left(\frac{1}{3} - m_2 - y_2 - z_{2,1} - z_{2,3} - w_2 \right) + (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,2} + z_{2,1}) m_2 - z_{2,1}, \\
 z'_{2,3} &= (1-c)^2 R(z_{2,3} + z_{3,2}) \left(\frac{1}{3} - m_2 - y_2 - z_{2,1} - z_{2,3} - w_2 \right) + (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{2,3} + z_{3,2}) m_2 - z_{2,3}, \\
 z'_{3,1} &= (1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) \left(\frac{1}{3} - m_3 - y_3 - z_{3,1} - z_{1,3} - w_3 \right) + (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) m_3 - z_{3,1}, \\
 z'_{3,2} &= (1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) \left(\frac{1}{3} - m_3 - y_3 - z_{3,2} - z_{3,2} - w_3 \right) + (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{2,3} + z_{3,2}) m_3 - z_{3,2}, \\
 w'_1 &= (1-c)^3 R(w_1 + w_2 + w_3) \left(\frac{1}{3} - m_1 - y_1 - z_{1,2} - z_{1,3} - w_1 \right) + (1-\rho)(1-c)^3 R w_1 m_1 - w_1, \\
 w'_2 &= (1-c)^3 R(w_1 + w_2 + w_3) \left(\frac{1}{3} - m_2 - y_2 - z_{2,1} - z_{2,3} - w_2 \right) + (1-\rho)(1-c)^3 R w_2 m_2 - w_2, \\
 w'_3 &= (1-c)^3 R(w_1 + w_2 + w_3) \left(\frac{1}{3} - m_3 - y_3 - z_{1,3} - z_{3,2} - w_3 \right) + (1-\rho)(1-c)^3 R w_3 m_3 - w_3, \\
 m'_1 &= (1-c)R(y_2 + y_3) \left(\frac{1}{3} - m_1 - y_1 - z_{1,2} - z_{1,3} - w_1 \right) \\
 &\quad + (1-c)^2 R(z_{2,3} + z_{3,2}) \left(\frac{1}{3} - m_1 - y_1 - z_{1,2} - z_{1,3} - w_1 \right) \\
 &\quad - (1-\rho)(1-c)Ry_1 m_1 - (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,2} + z_{2,1}) m_1 \\
 &\quad - (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) m_1 - (1-\rho)(1-c)^3 R(w_1 + w_2 + w_3) m_1 - \nu m_1, \\
 m'_2 &= (1-c)R(y_1 + y_3) \left(\frac{1}{3} - m_2 - y_2 - z_{2,1} - z_{2,3} - w_2 \right) \\
 &\quad + (1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) \left(\frac{1}{3} - m_2 - y_2 - z_{2,1} - z_{2,3} - w_2 \right) \\
 &\quad - (1-\rho)(1-c)Ry_2 m_2 - (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,2} + z_{2,1}) m_2 \\
 &\quad - (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{2,3} + z_{3,2}) m_2 - (1-\rho)(1-c)^3 R(w_1 + w_2 + w_3) m_2 - \nu m_2, \\
 m'_3 &= (1-c)R(y_1 + y_2) \left(\frac{1}{3} - m_3 - y_3 - z_{3,1} - z_{3,2} - w_3 \right) \\
 &\quad + (1-c)^2 R(z_{1,2} + z_{2,1}) \left(\frac{1}{3} - m_3 - y_3 - z_{3,1} - z_{3,2} - w_3 \right) \\
 &\quad - (1-\rho)(1-c)Ry_3 m_3 - (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{1,3} + z_{3,1}) m_3 \\
 &\quad - (1-\rho)(1-c)^2 R(z_{2,3} + z_{3,2}) m_3 - (1-\rho)(1-c)^3 R(w_1 + w_2 + w_3) m_3 - \nu m_3.
 \end{aligned} \tag{6}$$

Figure 21 shows that regardless of the initial conditions on each variety, the infection dynamics of all varieties may converge and become identical (meaning $y_i - y_j \rightarrow 0$, $z_{ij} - z_{kl} \rightarrow 0$, $w_i - w_j \rightarrow 0$, and $m_i - m_j \rightarrow 0$), for all $i, j, k, l = 1, 2, 3$ such that $i \neq j$ and $k \neq l$. Thus, the

above model (6) may be reduced such that the epidemic dynamics are entirely described by keeping track of a single variety.

Next, we assume that all varieties share the same initial conditions, that is $y_i(0) = y_0$, $z_{ij}(0) = z_0$, $w_i(0) = w_0$ and $m_i(0) = m_0$, for all $i, j = 1, 2, 3$ and $j \neq i$. In that way, their dynamics are identical, meaning that $y_i(t) = y_j(t)$, $z_{ij}(t) = z_{kl}(t)$, $w_i(t) = w_j(t)$, and $m_i(t) = m_j(t)$ for all t , and for all $i, j, k, l = 1, 2, 3$ such that $i \neq j$ and $k \neq l$.

Let us focus on one of the three varieties, hereafter the focal variety. In what follows, we denote by x_k the density of hosts of the focal variety that are infected by one pathogen genotype of virulence complexity $k = 1, 2, 3$. The density of hosts of the focal variety infected by the corresponding singly virulent pathogen genotype is x_1 . The density of hosts of the focal variety infected by one of the corresponding doubly virulent pathogen genotypes is x_2 . The density of hosts of the focal variety infected by the triply virulent pathogen genotype is x_3 . The density of hosts of the focal variety that are primed is m .

The reduced model is :

$$\begin{aligned}
 x_1' &= R(1-c)x_1 \left(\frac{1}{3} - m - x_1 - 2x_2 - x_3 \right) + (1-\rho)R(1-c)x_1 m - x_1, \\
 x_2' &= R(1-c)^2 2x_2 \left(\frac{1}{3} - m - x_1 - 2x_2 - x_3 \right) + (1-\rho)R(1-c)^2 2x_2 m - x_2, \\
 x_3' &= R(1-c)^3 3x_3 \left(\frac{1}{3} - m - x_1 - 2x_2 - x_3 \right) + (1-\rho)R(1-c)^3 3x_3 m - x_3, \\
 m' &= 2R \left(\frac{1}{3} - m - x_1 - 2x_2 - x_3 \right) \left((1-c)x_1 + (1-c)^2 x_2 \right) \\
 &\quad - (1-\rho)Rm \left((1-c)x_1 + (1-c)^2 4x_2 + (1-c)^3 3x_3 \right) - \nu m.
 \end{aligned} \tag{7}$$

Figure 21 shows that the reduced model (7) indeed extrapolates the dynamics from the full model (6).

3.7.2 Model for an arbitrary number n of varieties

The model is extended to n varieties based on the reduced models (4) and (7). The number of varieties in the mixture is n . The virulence complexity is $k = 1, \dots, n$.

We focus on an arbitrary variety, hereafter the focal variety. The density of hosts of the focal variety infected by a single pathogen genotype with a given virulence complexity k is

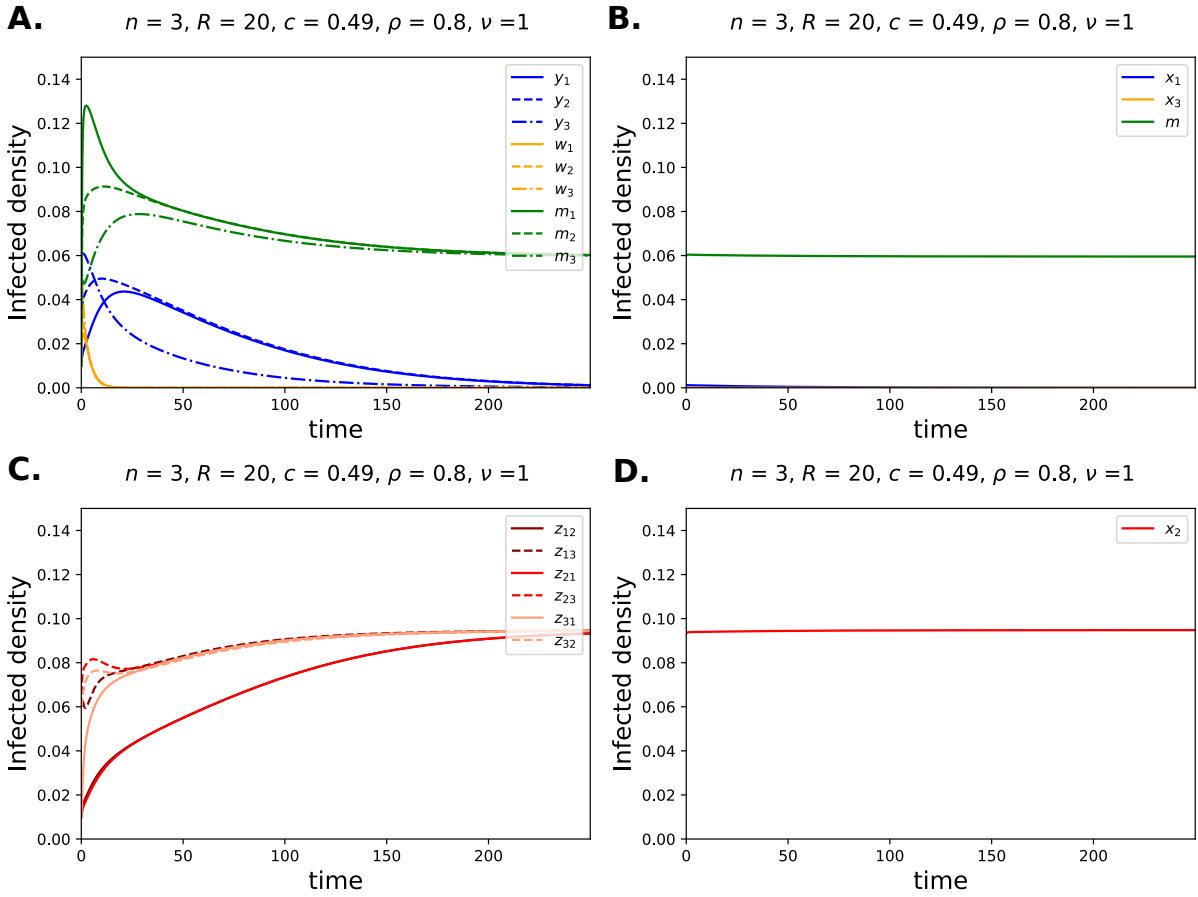


FIGURE 21 – Infection dynamics over time for a model with $n = 3$ varieties. For clarity, the infection dynamics of hosts infected with pathogen genotypes having 2 virulence alleles have been separated on graphs C and D. A and C show the full model (5). The full lines correspond to variety R_1 , the dashed lines to variety R_2 , and the dot-dashed lines to variety R_3 . The density of hosts of variety R_i infected by a singly virulent pathogen genotype is y_i , $i = 1, 2, 3$. The density of hosts of variety R_i infected by a doubly pathogen genotype is z_{ij} , $i, j = 1, 2, 3$ and $i \neq j$. The density of hosts of variety R_i infected by the triply pathogen genotype is w_i , $i = 1, 2, 3$. The density of hosts of variety R_i that are primed is m_i , $i = 1, 2, 3$. Initial conditions are arbitrary. B and D show the reduced model (7), i.e. the model for a focal variety. The density of hosts of the focal variety infected by the corresponding singly virulent pathogen genotype is x_1 . The density of hosts of the focal variety infected by one of the corresponding doubly virulent genotypes is x_2 . The density of hosts of the focal variety infected by the triply virulent pathogen genotype is x_3 . Initial conditions in B and D are the final conditions (at time $t = 250$) in A and C, respectively.

x_k . A pathogen genotype of complexity k is able to infect k different varieties because for each virulence allele, it infects a different variety; therefore its density is kx_k .

The infection force of a given pathogen genotype having virulence complexity k is f_k . Its per capita transmission rate is $R(1 - c)^k$ and its density is kx_k . Therefore,

$$f_k = kR(1 - c)^k x_k. \quad (8)$$

To infect the focal variety, a pathogen of complexity k must carry the virulence allele specific to that host, as well as $k - 1$ other virulence alleles among the $n - 1$ remaining loci. Therefore, there are $\binom{n-1}{k-1}$ different pathogen genotypes of virulence complexity k able to infect the focal variety.

The density of uninfected and unprimed hosts for the focal variety is defined as X :

$$X = \frac{1}{n} - m - \underbrace{\sum_{i=1}^n \binom{n-1}{i-1} x_i}_A. \quad (9)$$

The term $\frac{1}{n}$ represents the total density of hosts of the focal variety. The density of primed hosts for the focal variety is m . The term A corresponds to the total density of infected hosts among the focal variety. This is the sum, over all possible virulence complexities, of the number of pathogen genotypes of complexity i able to infect the focal variety, $\binom{n-1}{i-1}$, multiplied by their individual density on the focal variety x_i .

The infection force of the pathogen population on the focal variety is F . This is the density of pathogen genotypes that can infect the focal variety. This is the sum, over all possible virulence complexities, of the number of pathogen genotypes of complexity i able to infect the focal variety, $\binom{n-1}{i-1}$, multiplied by their individual infection force on the focal variety, f_i :

$$F = \sum_{i=1}^n \binom{n-1}{i-1} f_i. \quad (10)$$

The priming force is P . This is the density of pathogen genotypes that can trigger priming on the focal variety. To prime the focal variety, a pathogen of complexity k must not carry the virulence allele specific to that host, and carry k alleles among $n - 1$ loci to be of complexity k . Therefore, there are $\binom{n-1}{k}$ different pathogen genotypes of virulence complexity k able to prime the focal variety. The most complex pathogen genotype x_n can infect all varieties and therefore never triggers priming. Therefore, P is the sum, over the remaining $n - 1$ virulence complexities, of the number of pathogen genotypes of complexity i and able to prime the focal variety, $\binom{n-1}{i}$, times their individual infection force on the focal variety, f_i :

$$P = \sum_{i=1}^{n-1} \binom{n-1}{i} f_i. \quad (11)$$

The model is composed of n x_k -equations, since $k = 1, \dots, n$, plus 1 equation for primed hosts m . The $n + 1$ dimensional model is therefore :

$$\begin{aligned} x'_k &= f_k(X + (1 - \rho)m) - x_k, \\ m' &= XP - (1 - \rho)mF - \nu m. \end{aligned} \quad (12)$$

3.7.3 Model analysis

Model (12) is equivalently expressed as : for $k = 1, \dots, n$,

$$\begin{aligned} x'_k &= x_k(\phi_k(X + (1 - \rho)m) - 1), \\ m' &= X \sum_{i=1}^{n-1} \binom{n-1}{i} \phi_i x_i - (1 - \rho)m \sum_{i=1}^n \binom{n-1}{i-1} \phi_i x_i - \nu m, \end{aligned} \quad (13)$$

In the above equation, ϕ_k denote the pathogen fitness :

$$\phi_k = R(1 - c)^k k.$$

Theorem 1. *If no two virulence complexities result in the same pathogen fitness, there can be at most one complexity that subsists at equilibrium.*

Démonstration. If $x_k > 0$ for any k in $\{1, \dots, n\}$, the equilibrium condition $x'_k = 0$ is equivalent to

$$X + (1 - \rho)m = \frac{1}{\phi_k}. \quad (14)$$

Proof by contradiction : assume there exists an equilibrium such that at least 2 complexities, $i, j = 1, \dots, n$, can persist. This implies :

$$X + (1 - \rho)m = 1/\phi_i, \quad \text{and} \quad X + (1 - \rho)m = 1/\phi_j.$$

This is impossible unless $\phi_i = \phi_j$, which is a non-generic (biologically irrelevant) case. \square

Therefore, the equilibria are :

- The disease-free equilibrium : for all $k = 1, \dots, n$, $\bar{x}_k = 0$, and $\bar{m} = 0$.

- $n - 1$ potential equilibria such that $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m}_k)$, with $k < n$, $\bar{x}_k > 0$, and $\bar{m}_k > 0$.
- At most 1 equilibrium such that $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$, with $\bar{x}_n > 0$.

Positiveness conditions

Positiveness of the $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m}_k)$ equilibria :

Considering equilibria of the type $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m}_k)$ with $k < n$, the model (Eq. 13) simplifies as

$$\begin{aligned} x'_k &= 0 = \bar{x}_k (\phi_k (X + (1 - \rho) \bar{m}_k) - 1), \\ m' &= 0 = X \binom{n-1}{k} \phi_k \bar{x}_k - (1 - \rho) \bar{m}_k \binom{n-1}{k-1} \phi_k \bar{x}_k - \nu \bar{m}_k, \end{aligned} \quad (15)$$

where

$$X + (1 - \rho) \bar{m}_k = \frac{1}{n} - \binom{n-1}{k-1} \bar{x}_k - \rho \bar{m}_k, \quad (16)$$

after Eq. (9).

Solving for x at equilibrium. Solving the equation $x'_k = 0$ in Eq. (15) assuming $\bar{x}_k > 0$, we obtain

$$\bar{m}_k = \frac{\phi_k \left(\frac{1}{n} - \binom{n-1}{k-1} \bar{x}_k \right) - 1}{\rho \phi_k}, \quad (17)$$

which, assuming $\bar{x}_k > 0$, implies

$$\bar{m}_k < \frac{\phi_k - 1}{\rho \phi_k}. \quad (18)$$

A necessary condition for $\bar{x}_k, \bar{m}_k > 0$ is therefore :

$$\phi_k > n. \quad (19)$$

Using the expression of \bar{m}_k given by Eq. (17) in the m -equation of the simplified model (15) and rearranging yields, at equilibrium :

$$m' = a_2 x_k^2 + a_1 x + a_0 = 0, \quad (20)$$

where the coefficients of the quadratic are defined as :

$$\begin{aligned} a_2 &= \frac{\binom{n-1}{k-1} \phi_k (1-\rho) \left(\binom{n-1}{k} + \binom{n-1}{k-1} \right)}{\rho} > 0, \\ a_1 &= \frac{\left((v-\rho+1)n - \phi_k (1-\rho) \right) \binom{n-1}{k-1} + \binom{n-1}{k} (n - \phi_k (1-\rho))}{n\rho}, \\ a_0 &= -\frac{v(\phi_k - n)}{n\phi_k \rho} < 0, \end{aligned}$$

since we previously identified the necessary condition $\phi_k > n$ (Eq. 19).

Since $a_2 > 0$, the quadratic (20) is U-shaped. And since $a_0 < 0$, it has one positive root and one negative root. The biologically feasible x_k is therefore uniquely defined as the largest root of the quadratic.

Solving for \bar{m}_k at equilibrium. Solving the equation $x'_k = 0$ in Eq. (15) assuming $\bar{x}_k > 0$, we obtain

$$\bar{x}_k = \frac{\phi_k (1 - \bar{m}_k n \rho) - n}{\binom{n-1}{k-1} n \phi_k}. \quad (21)$$

which is equivalent to Eq. (17).

Using the expression of \bar{x}_k given by Eq. (21) in the m -equation of the simplified model (15) and rearranging yields, at equilibrium :

$$m' = b_2 \bar{m}_k^2 + b_1 \bar{m}_k + b_0 = 0, \quad (22)$$

where the coefficients of the quadratic are defined as :

$$\begin{aligned} b_2 &= \frac{(1-\rho) \binom{n-1}{k} \phi_k \rho}{\binom{n-1}{k-1}} + (1-\rho) \phi_k \rho > 0, \\ b_1 &= -\frac{\binom{n-1}{k} \left((1-\rho)(\phi_k - n) + \rho n \right)}{\binom{n-1}{k-1} n} - \frac{(1-\rho)(\phi_k - n)}{n} - v < 0, \\ b_0 &= \frac{\binom{n-1}{k} (\phi_k - n)}{\phi_k \binom{n-1}{k-1} n} > 0, \end{aligned}$$

since we previously identified the necessary condition $\phi_k > n$ (Eq. 19).

Since $b_2 > 0$, the quadratic (22) is U-shaped. Since $b_1 < 0$, its slope at $\bar{m}_k = 0$ is negative,

and since $b_0 > 0$, it has either no roots or two positive roots. Since the roots of \bar{x}_k and \bar{m}_k are related (Eq. (17) shows a linear relationship between \bar{x}_k and \bar{m}_k) and since there exists roots for \bar{x}_k , then there exists roots for \bar{m}_k that are therefore both positive.

Since there is a single positive root for \bar{x}_k , there is a unique pair (\bar{m}_k, \bar{x}_k) where \bar{m}_k and \bar{x}_k are both positive.

After Eq. (21), we also have

$$\bar{x}_k = \frac{n\phi_k \left(\frac{1}{n} - \bar{m}_k \rho\right) - n}{\binom{n-1}{k-1} n\phi_k} < \frac{n\phi_k \left(\frac{1}{n} - \bar{m}_k \rho\right)}{\binom{n-1}{k-1} n\phi_k} < \frac{1}{n} - \bar{m}_k \rho < \frac{1}{n}, \quad (23)$$

meaning that \bar{x}_k is in the biologically feasible interval $(0, \frac{1}{n})$.

Solving for \bar{m}_k in the equation $m' = 0$ in Eq. (15), we obtain

$$\bar{m}_k = \frac{\binom{n-1}{k} \phi_k \bar{x}_k \left(\frac{1}{n} - \binom{n-1}{k-1} \bar{x}_k\right)}{\phi_k \bar{x}_k \left((1 - \rho) \binom{n-1}{k-1} + \binom{n-1}{k}\right) + \nu}. \quad (24)$$

The above equation implies

$$\bar{m}_k < \frac{\binom{n-1}{k} \phi_k \bar{x}_k \left(\frac{1}{n} - \binom{n-1}{k-1} \bar{x}_k\right)}{\phi_k \bar{x}_k \left((1 - \rho) \binom{n-1}{k-1} + \binom{n-1}{k}\right)}, \quad (25)$$

which is equivalent to

$$\bar{m}_k < \frac{\binom{n-1}{k} \left(\frac{1}{n} - \binom{n-1}{k-1} \bar{x}_k\right)}{(1 - \rho) \binom{n-1}{k-1} + \binom{n-1}{k}} < \frac{\binom{n-1}{k}}{n \left((1 - \rho) \binom{n-1}{k-1} + \binom{n-1}{k}\right)} < \frac{\binom{n-1}{k}}{n \binom{n-1}{k}} = \frac{1}{n}, \quad (26)$$

meaning that \bar{m}_k is in the biologically feasible interval $(0, \frac{1}{n})$.

Positiveness of the $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ equilibrium :

Considering the case in which there is a single nonzero x_k with $k = n$ (and $m = 0$), the model (Eq. 13) simplifies as

$$x'_n = x_n(\phi_n X - 1) = x_n \left(\phi_n \left(\frac{1}{n} - x_n \right) - 1 \right). \quad (27)$$

Therefore, $x'_n = 0$ and $\bar{x}_n > 0$ if and only if

$$\bar{x}_n = \frac{\phi_n - n}{n\phi_n} > 0, \quad (28)$$

which implies $\phi_n > n$.

Stability conditions

Disease-free equilibrium $(0, \dots, 0)$:

The Jacobian matrix of size $(n + 1) \times (n + 1)$ evaluated at the Disease-free equilibrium is

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\phi_1}{n} - 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \frac{\phi_n}{n} - 1 & 0 \\ \frac{\binom{n-1}{1}\phi_1}{n} & \dots & \frac{\binom{n-1}{n-1}\phi_{n-1}}{n} & 0 & -\nu \end{pmatrix}.$$

The Jacobian matrix is a triangular matrix. Therefore, the eigenvalues are its diagonal elements : for all $i = 1, \dots, n$,

$$\begin{aligned} \lambda_i &= \frac{\phi_i}{n} - 1, \\ \lambda_{n+1} &= -\nu < 0. \end{aligned}$$

Therefore, the Disease-free equilibrium $(0, \dots, 0)$ is locally asymptotically stable if and only if $\phi_i < n$ for all $i = 1, \dots, n$.

The $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m}_k)$ equilibrium :

We consider the stability of equilibria of the type $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m}_k)$ when they are positive, i.e. $\bar{x}_k > 0$ and $\bar{m}_k > 0$. The jacobian matrix of size $(n + 1) \times (n + 1)$ evaluated around the $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m}_k)$ equilibrium is, using Eq. (14),

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\phi_1}{\phi_k} - 1 & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & & & & & & & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & & & & & & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \frac{\phi_{k-1}}{\phi_k} - 1 & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ -\binom{n-1}{0} \phi_k x_k & \dots & \dots & -\binom{n-1}{k-2} \phi_k x_k & -\binom{n-1}{k-1} \phi_k x_k & -\binom{n-1}{k} \phi_k x_k & \dots & -\binom{n-1}{n-1} \phi_k x_k & -\phi_k x_k \rho & \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & \frac{\phi_{k+1}}{\phi_k} - 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & & & & & \ddots & \ddots & \ddots & & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & \frac{\phi_n}{\phi_k} - 1 & \dots & 0 \\ * & * & * & * & J_{n+1,k} & * & * & * & J_{n+1,n+1} & \end{pmatrix},$$

By switching the k line with the n line of the matrix and the k column with the n column of the matrix, we have a block triangular matrix :

$$\tilde{J} = \begin{pmatrix} \frac{\phi_1}{\phi_k} - 1 & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & & & & & & & & & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & & & & & & & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \frac{\phi_{k-1}}{\phi_k} - 1 & \ddots & & & & & & & \vdots \\ \vdots & & & \ddots & \frac{\phi_n}{\phi_k} - 1 & \ddots & & & & & & \vdots \\ \vdots & & & & \ddots & \frac{\phi_{k+1}}{\phi_k} - 1 & \ddots & & & & & \vdots \\ \vdots & & & & & \ddots & \ddots & \ddots & & & & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & \frac{\phi_{n-1}}{\phi_k} - 1 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ -\binom{n-1}{0} \phi_k x_k & \dots & \dots & -\binom{n-1}{k-2} \phi_k x_k & -\binom{n-1}{n-1} \phi_k x_k & -\binom{n-1}{k} \phi_k x_k & \dots & \dots & \dots & -\binom{n-1}{k-1} \phi_k x_k & -\phi_k x_k \rho & \\ * & * & * & * & * & * & * & * & * & J_{n+1,k} & J_{n+1,n+1} & \end{pmatrix},$$

The Jacobian matrix \tilde{J} has the following form

$$\tilde{J} = \begin{pmatrix} D_1 & 0 \\ * & B \end{pmatrix},$$

where D_1 is a $(n-1) \times (n-1)$ diagonal matrix, $*$ is a $2 \times (n-1)$ matrix, and B is a 2×2 sub-matrix.

The stability conditions of the $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m}_k)$ equilibrium are defined using the determinant and the trace of the sub-matrix B , and the eigenvalues of the matrix D (i.e. its diagonal elements).

The determinant of the matrix D is, after rearranging,

$$\begin{aligned} \det(B) = & \phi_k^2 x_k \left(\binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k} x_k + \binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k-1} (1-\rho) x_k + \frac{\binom{n-1}{k-1} v}{\phi_k} \right) \\ & + \phi_k^2 x_k \left(\rho \left(- \binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k} x_k + X \binom{n-1}{k} - (1-\rho) m \binom{n-1}{k-1} \right) \right). \end{aligned} \quad (29)$$

Based on $m' = 0$ in the m -equation of the simplified model (Eq. 15), we have

$$X \binom{n-1}{k} \phi_k x_k - (1-\rho) m \binom{n-1}{k-1} \phi_k x_k = v m, \quad (30)$$

which implies

$$\phi_k x_k \left(X \binom{n-1}{k} - (1-\rho) m \binom{n-1}{k-1} \right) > 0, \quad (31)$$

which, using $\phi_k x_k > 0$, is equivalent to

$$X \binom{n-1}{k} - (1-\rho) m \binom{n-1}{k-1} > 0, \quad (32)$$

which, using the expression of X from Eq. (16), is equivalent to

$$\left(\frac{1}{n} - m - \binom{n-1}{k-1} x_k \right) \binom{n-1}{k} - (1-\rho) m \binom{n-1}{k-1} > 0, \quad (33)$$

which, adding $-\binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k} x_k$ on both sides of the inequality, is equivalent to

$$-\binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k} x_k + \left(\frac{1}{n} - m - \binom{n-1}{k-1} x_k \right) \binom{n-1}{k} - (1-\rho) m \binom{n-1}{k-1} > -\binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k} x_k. \quad (34)$$

We notice that the left-hand-side of the inequality is, using the expression of X from Eq. (16), exactly the term in factor of ρ in Eq. (29). Therefore, using (34) into (29), we obtain the following inequality :

$$\det(B) > \phi_k^2 x_k \left(\binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k} x_k + \binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k-1} (1-\rho) x_k + \frac{\binom{n-1}{k-1} v}{\phi_k} - \rho \binom{n-1}{k-1} \binom{n-1}{k} x_k \right), \quad (35)$$

which, factoring out $\binom{n-1}{k-1}$, is equivalent to

$$\det(B) > \binom{n-1}{k-1} \phi_k^2 x_k \left(\binom{n-1}{k} x_k + \binom{n-1}{k-1} (1-\rho) x_k + \frac{v}{\phi_k} - \rho \binom{n-1}{k} x_k \right), \quad (36)$$

which is equivalent to

$$\det(B) > \binom{n-1}{k-1} \phi_k^2 x_k \left(\binom{n-1}{k} x_k (1-\rho) + \binom{n-1}{k-1} (1-\rho) x_k + \frac{v}{\phi_k} \right). \quad (37)$$

Hence, $\det(B) > 0$.

The trace of the matrix is

$$\text{Tr}(B) = -\binom{n-1}{k-1} \phi_k x_k - \binom{n-1}{k} \phi_k x_k - \binom{n-1}{k-1} (1-\rho) \phi_k x_k - v. \quad (38)$$

Therefore, $\text{Tr}(B) < 0$.

The eigenvalues of the diagonal sub-matrix D_1 are its diagonal terms : for all $i = 1, \dots, n$ such that $i \neq k$,

$$\lambda_i = \frac{\phi_i}{\phi_k} - 1. \quad (39)$$

Hence, since $\det(B) > 0$ and $\text{Tr}(B) < 0$, the $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, 0, \bar{m})$ equilibrium is locally asymptotically stable if and only if $\phi_k > \phi_i$ for all $i = 1, \dots, n$ such that $i \neq k$.

The $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ equilibrium :

We consider the stability of the equilibrium $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ when it is positive, i.e. $\bar{x}_k > 0$. At the $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ equilibrium, we have $\frac{1}{n} - x_n = \frac{1}{\phi_n}$ (see Eq. 27). The jacobian matrix of size $(n+1) \times (n+1)$ evaluated around the $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ equilibrium is

$$J = \left(\begin{array}{cccc|cc} \frac{\phi_1}{\phi_n} - 1 & 0 & \dots & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \ddots & 0 & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & 0 & \frac{\phi_{n-1}}{\phi_n} - 1 & 0 & 0 \\ \hline -\binom{n-1}{0} \phi_n x_n & \dots & \dots & \dots & -\binom{n-1}{n-2} \phi_n x_n & \phi_n (\frac{1}{n} - 2x_n) - 1 & -\phi_n x_n \rho \\ \binom{n-1}{1} \frac{\phi_1}{\phi_n} & \dots & \dots & \dots & \binom{n-1}{n-1} \frac{\phi_n}{\phi_n} & 0 & -(1-\rho) \phi_n x_n - v \end{array} \right).$$

The J matrix has the following form

$$J = \begin{pmatrix} D_2 & 0 \\ * & T \end{pmatrix},$$

where D_2 is a $(n-1) \times (n-1)$ diagonal matrix, $*$ is a $2 \times (n-1)$ matrix, and T is a 2×2 triangular matrix. Therefore, J is a block triangular matrix, and its eigenvalues are the eigenvalues of D_2 and T , i.e. the diagonal terms.

Therefore, the eigenvalues are : for all $i = 1, \dots, n-1$,

$$\begin{aligned} \lambda_i &= \frac{\phi_i}{\phi_n} - 1, \\ \lambda_n &= \phi_n \left(\frac{1}{n} - 2x_n \right) - 1, \\ \lambda_{n+1} &= -(1-\rho)\phi_n x_n - \nu < 0. \end{aligned}$$

Since $X = \frac{1}{n} - x_n$ (see Eq. 9), and $X = \frac{1}{\phi_n}$ (see Eq. 14),

$$\lambda_n = \phi_n \left(\frac{1}{\phi_n} - x_n \right) - 1 = -\phi_n x_n < 0. \quad (40)$$

Therefore, the $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ equilibrium is locally asymptotically stable if and only if $\phi_n > \phi_i$ for all $i = 1, \dots, n-1$.

Equilibria synthesis

To sum up, the Disease-free equilibrium $(0, \dots, 0)$ always exists, and with $\phi_k < n$ for all $k = 1, \dots, n$, it is locally asymptotically stable, and equilibria of the type $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, \bar{m}_k)$ and $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ do not exist (in the positive orthant).

For each k such that $\phi_k > n$ with $k < n$, there exists an equilibrium of the type $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, \bar{m}_k)$ in the positive orthant. If $\phi_k > \phi_i$ for all $i = 1, \dots, n$, there exists a unique equilibrium $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, \bar{m})$ which is locally asymptotically stable; in addition, the Disease-free equilibrium is unstable and the equilibrium $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ does not exist (in the positive orthant).

Finally, if $\phi_n > n$, there exists one equilibrium of the type $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ in the positive orthant. If $\phi_n > \phi_k$ for all $k = 1, \dots, n-1$, the equilibrium $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$ is locally asymptotically

stable, the Disease-free equilibrium is unstable, and the $n - 1$ potential equilibria of the type $(0, \dots, 0, \bar{x}_k, 0, \dots, \bar{m}_k)$ do not exist (in the positive orthant).

3.7.4 Warning about cases in which $1/c$ is an integer

Our model shows a competitive exclusion principle based on maximizing fitness. More specifically, a single equilibrium is asymptotically stable, the one containing the \bar{x}_k that maximizes $\phi_k = kR(1 - c)^k$. However, a non-generic case appears in the parameter situations raised in Theorem 1 where two virulence complexities coexist at equilibrium, and when this equilibrium corresponds to fitness maximization. In this case, there exists a k such that :

$$(k - 1)R(1 - c)^{k-1} = kR(1 - c)^k, \quad (41)$$

with $(k - 1)$ and k on both sides of the maximum of the curve of Figure 1 in the main text. The above equation is equivalent to

$$\frac{k - 1}{k} = \frac{(1 - c)^k}{(1 - c)^{k-1}}, \quad (42)$$

yielding

$$c = \frac{1}{k}. \quad (43)$$

This implies that two virulence complexities can have the same fitness. In this special case ($c = \frac{1}{k}$), both virulence complexities $k - 1$ and k can coexist (Fig. 22). However, this is a biologically non-generic case that is not studied further.

More specifically, Figure 22 shows infection dynamics with $n = 2$, for a non-generic case in which $c = \frac{1}{2}$. As in the previous generic case in which $c = 0.49$ (Fig. 20), the trajectories corresponding to the same virulence complexity converge from arbitrary initial conditions up to becoming identical (Fig. 22A), which allows us to switch from the full to the reduced model (Fig. 22B). At equilibrium, both virulence complexities are maintained and there is no competitive exclusion as is the case when $c \neq 0.5$ (Fig. 20). However, trajectories may not always converge, as shown in Figure 23 for $n = 3$. Technically, this observation challenges the symmetry assumption we made to justify the reduced model. Nevertheless, extensive simulations indicate that such a behaviour is the exception rather than the rule : it only happened in non-generic cases ($c = \frac{1}{k}$) that are biologically irrelevant.

3.7.5 Prevalence of the disease

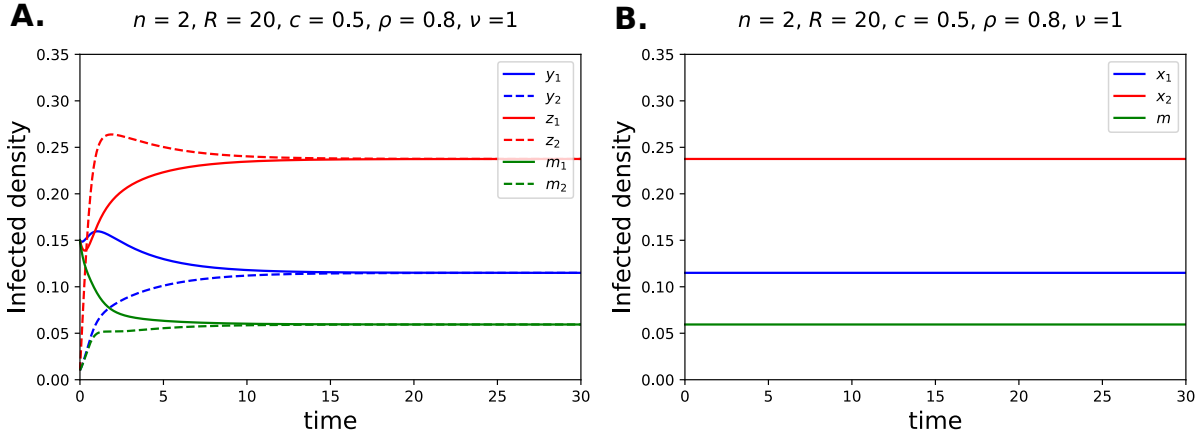


FIGURE 22 – Infection dynamics over time for a model with $n = 2$ varieties for a non-generic case, since $\frac{1}{c}$ is an integer. The legend is the same as in Fig. 20. However, there is no competitive exclusion : virulence complexities 1 and 2 coexist in the long run.

The prevalence of the disease at time t is defined as :

$$\mathcal{P}(t) = n \underbrace{\sum_{k=1}^n \binom{n-1}{k-1} x_k(t)}_A. \quad (44)$$

As a reminder, the term A corresponds to the total density of infected hosts for each of the n varieties. This is the sum, over all possible virulence complexities, of the number of pathogen genotypes of complexity k able to infect a focal variety, $\binom{n-1}{k-1}$, multiplied by their individual density on the focal variety x_k .

Prevalence at equilibrium

At endemic equilibrium, there is a unique virulence complexity k , which is the one maximizing the fitness function $\phi_k = kR(1-c)^k$, i.e.

$$k^* = \arg \max_{k=1, \dots, n} \phi_k = \min \left(n, \arg \max_{k \in \mathbb{N}^*} \phi_k \right),$$

since n (the number of varieties in the mixture) is the maximum feasible virulence complexity, and ϕ_k is a unimodal function of k .

Let $\tilde{k} \in [1, n]$ be such that

$$\frac{\partial \phi_{\tilde{k}}}{\partial k} = 0.$$

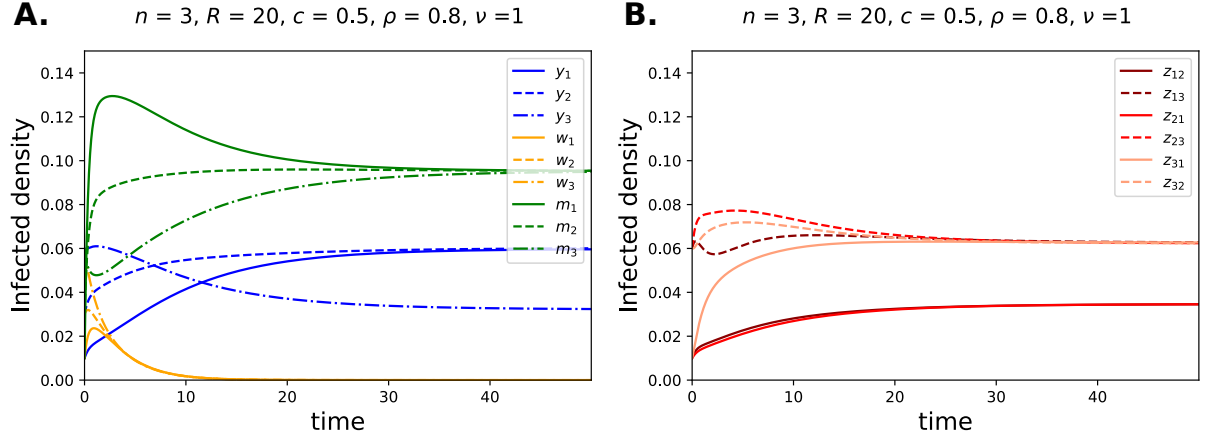


FIGURE 23 – Infection dynamics over time for a model with $n = 3$ varieties for a non-generic case, since $\frac{1}{c}$ is an integer. The legend is the same as in Fig. 21. In this non-generic case, the trajectories corresponding to the same virulence complexity (e.g. the black curves y_i , $i = 1, 2, 3$), do not converge. Therefore, the full model cannot be reduced. However, this special case is biologically irrelevant.

This yields

$$\tilde{k} = -\frac{1}{\log(1-c)},$$

which shows that the optimal virulence complexity does not depend on R (as can be seen immediately from the expression of $\phi_{\tilde{k}}$). We have

$$\phi_{\tilde{k}} = -\frac{R}{e \log(1-c)}, \quad (45)$$

where e is Euler's number.

Two cases can occur :

- If $k^* = n$, the selected equilibrium is such that $(0, \dots, 0, \bar{x}_n, 0)$, with $\bar{x}_n > 0$. This means that there are no primed hosts at equilibrium. The density of uninfected and unprimed hosts for a focal variety (Eq. 9) simplifies as

$$X = \frac{1}{n} - \bar{x}_n = \frac{1}{\phi_n},$$

after Eq. (14). Therefore, the density of hosts of the focal variety that are infected is :

$$\bar{x}_n = \frac{1}{n} - \frac{1}{\phi_n},$$

Hence the total equilibrium prevalence (for all varieties) is :

$$\bar{\mathcal{P}} = n\bar{x}_n = 1 - \frac{n}{\phi_n} = 1 - \frac{1}{R(1-c)^n}.$$

- Otherwise, if $k^* < n$, the selected equilibrium is such that $(0, \dots, 0, \bar{x}_{k^*}, 0, \dots, \bar{m}_{k^*})$, where \bar{m}_{k^*} is the density of hosts of the focal variety that are primed. Combining Eq. (9) and Eq. (14), we have :

$$\frac{1}{n} - \bar{m}_{k^*} - \left(\frac{n-1}{k^*-1} \right) \bar{x}_{k^*} + (1-\rho)\bar{m}_{k^*} = \frac{1}{\phi_{k^*}},$$

which is rearranged to obtain the density of hosts of the focal variety that are infected :

$$\left(\frac{n-1}{k^*-1} \right) \bar{x}_{k^*} = \frac{1}{n} - \rho\bar{m}_{k^*} - \frac{1}{\phi_{k^*}},$$

Therefore, the total prevalence (for all varieties) is :

$$\bar{\mathcal{P}} = n \left(\frac{n-1}{k^*-1} \right) \bar{x}_{k^*} = 1 - n \left(\rho\bar{m}_{k^*} + \frac{1}{\phi_{k^*}} \right).$$

In the priming-free case ($\rho = 0$), the total prevalence simplifies as

$$\bar{\mathcal{P}} = 1 - \frac{n}{\phi_{k^*}},$$

meaning that the prevalence decreases linearly with n . Approximating ϕ_{k^*} with $\phi_{\bar{k}}$ (Eq. 45), we get

$$\bar{\mathcal{P}} \approx 1 - \frac{n}{\phi_{\bar{k}}} = 1 + n \frac{e \log(1-c)}{R}.$$

Therefore, the critical number of varieties required to eradicate the disease (i.e. such that $\bar{\mathcal{P}} = 0$) is

$$n_c = \frac{R}{-e \log(1-c)}.$$

This quantity increases linearly with R and decreases much faster than linearly with c (Figure 24).

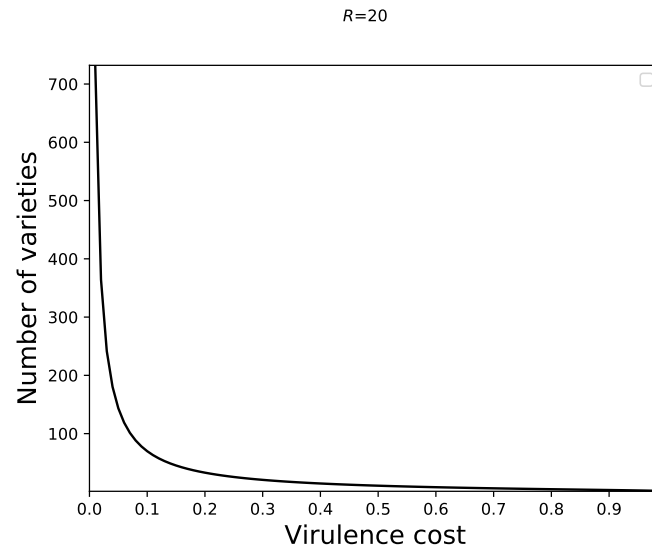


FIGURE 24 – Critical number n_c of varieties to be used in the mixture to eradicate the disease depending on c (virulence cost), for $R = 20$ (transmission rate).

3.7.6 Area Under Disease Progress Curve (AUDPC)

We define the area under the disease progress curve (AUDPC) as follows :

$$AUDPC(t) = \int_0^t \mathcal{P}(\tau) d\tau. \quad (46)$$

The AUDPC is a standard metric to summarize the epidemic size at time t because it takes into account the speed at which the epidemic spread from time 0 to time t .

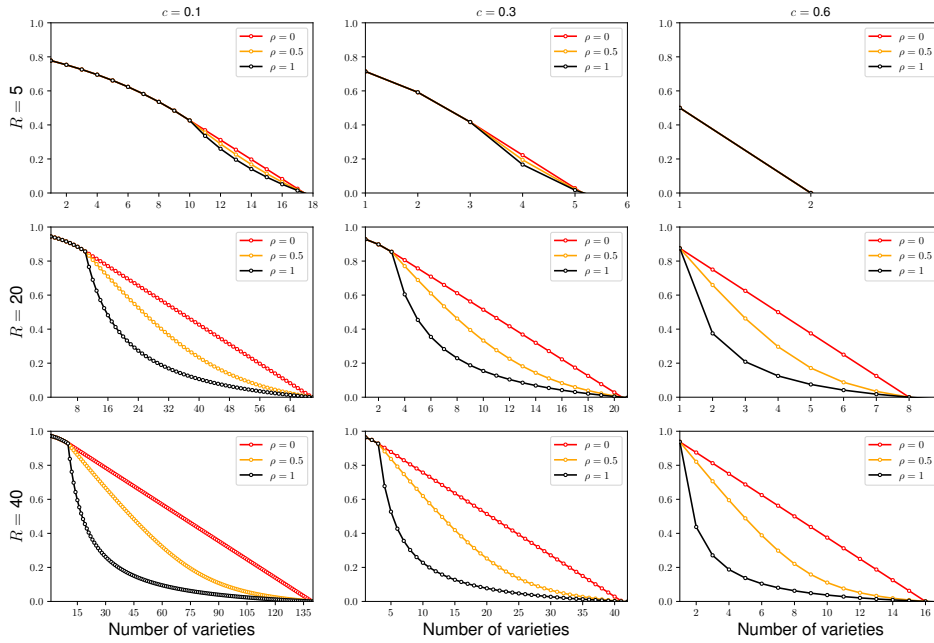


FIGURE 25 – Prevalence of the disease at equilibrium $\tilde{\mathcal{P}}$ as a function of the number of varieties n for a set of transmission rates R (rows), virulence costs c (columns), and priming efficiencies ρ (legends), with re-scaled removal rate $\nu = 1$.

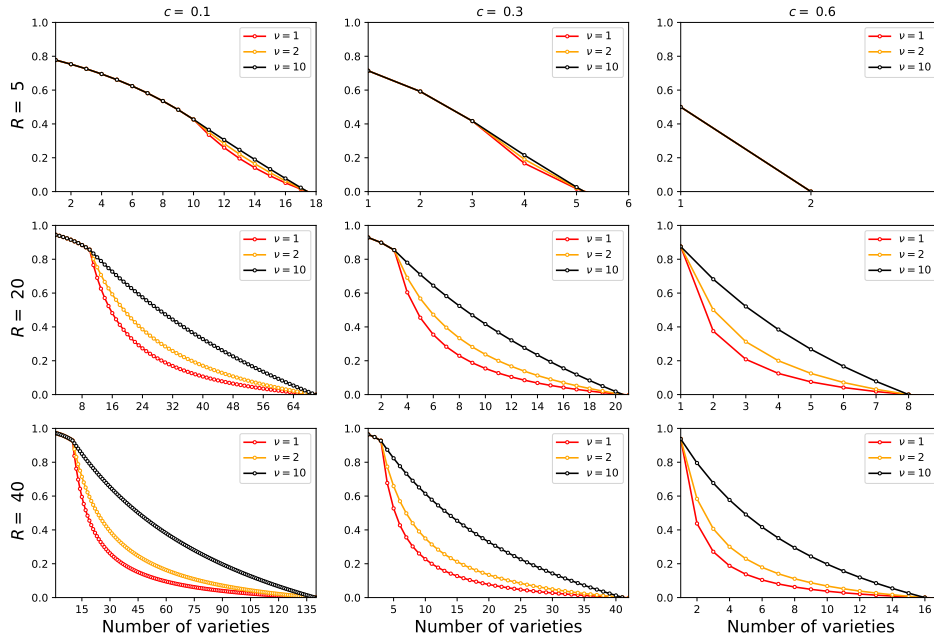


FIGURE 26 – Prevalence of the disease at equilibrium $\tilde{\mathcal{P}}$ as a function of the number of varieties n for a set of transmission rates R (rows), virulence costs c (columns), and re-scaled removal rates ν (legends), with priming efficiency $\rho = 1$.

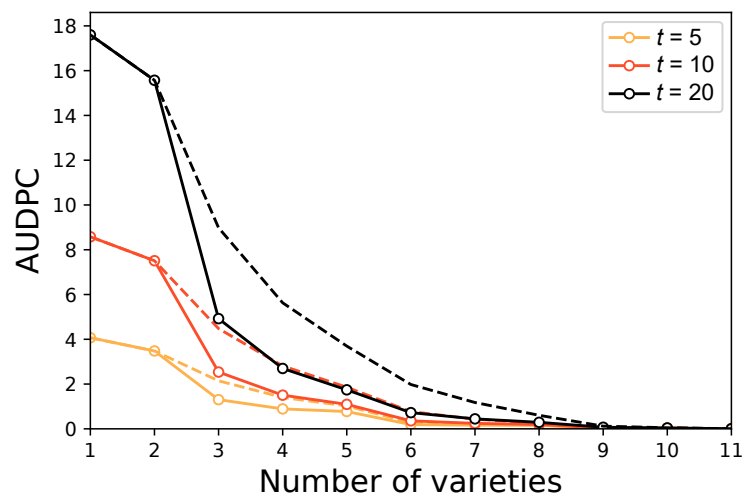


FIGURE 27 – The Area Under the Disease Progress Curve (AUDPC) over time t , and as a function of the number of lines n in the mixture. The parameters are $R = 20$ (transmission rate), $c = 0.49$ (virulence cost) and $\nu = 1$ (re-scaled removal rate). The full and dotted line correspond to $\rho = 1$ (full priming) and $\rho = 0$ (no priming). The initial conditions were arbitrarily set as : $m(0) = x_k(0) = 0.01/(n(1 + 2^{n-1}))$ for all $k = 1, \dots, n$.

**THE PROPORTION OF RESISTANT
HOSTS IN MIXTURES SHOULD BE
BIASED TOWARDS THE RESISTANCE
WITH THE LOWEST BREAKING COST**

4.1 Résumé étendu

Sous un ensemble d'hypothèses, le deuxième chapitre montre (i) qu'il existe un niveau de diversité génétique dans les mélanges qui permet d'éradiquer la maladie et (ii) que le *priming* augmente l'efficacité des mélanges en réduisant le nombre de variétés à utiliser pour ne pas dépasser un seuil de prévalence. Ce troisième chapitre propose de revenir sur deux des hypothèses du précédent chapitre pour étudier leur impact sur la dynamique épidémiologique dans les mélanges. Ce dernier modèle considère un mélange de deux variétés en proportion variable et des coûts de virulence propre à chaque gène de virulence chez les génotypes pathogènes. Plus spécifiquement, je me demande si (i) un ratio déséquilibré des deux variétés résistantes permet de minimiser la prévalence de la maladie et si c'est le cas, (ii) laquelle des deux variétés est à utiliser en plus grande proportion.

Dans ce dernier modèle épidémiologique, je considère un mélange de deux variétés résistantes exposé à une population pathogène composée de trois génotypes pathogènes. Les variétés résistantes possèdent un unique gène de résistance. La population pathogène est constituée de deux génotypes ayant chacun un gène de virulence contournant un gène de résistance, appelée pathogène monovirulent, et un génotype possédant deux gènes de virulence, lui permettant de contourner les deux gènes de résistance, appelée pathogène double virulent. Chaque gène de virulence induit un coût qui réduit le taux de transmission du génotype pathogène et qui est défini comme le coût de virulence, c , dans le modèle. Les coûts de virulence sont multiplicatifs dans le cas du pathogène double virulent. Lorsqu'il y a une interaction entre un hôte et un génotype pathogène ne possédant pas le gène de virulence correspondant, le génotype pathogène apparaît comme avirulent pour l'hôte et le *priming* est déclenché. L'hôte augmente son niveau de défense et réduit la probabilité d'infection par un génotype virulent. Ce mécanisme correspond à l'efficacité du *priming*, ρ , dans le modèle. Le système d'équations différentielles obtenu est en dimension 6. Une analyse analytique partielle est réalisée ainsi que des calculs numériques pour obtenir un ensemble d'informations sur le modèle permettant de cerner son comportement global.

Les résultats de ce modèle montrent que, contrairement à ce qui se fait souvent en théorie et en pratique, les mélanges variétaux ne doivent pas contenir une proportion égale de plantes résistantes lorsque le *priming* est présent et efficace, même si les résistances sont toutes aussi coûteuses à contourner pour le génotype pathogène (coût de virulence identique aux deux gènes de virulence). Au contraire, le modèle montre qu'un ratio biaisé de

variétés résistantes (par exemple 70 : 30) minimise la prévalence de la maladie. Un ratio équilibré (50 :50) réduit la prévalence de la maladie comparé à une monoculture, mais il n'est pas aussi performant qu'un ratio déséquilibré puisqu'il sélectionne le pathogène double virulent et par conséquent génère plus d'infections. En effet, le ratio biaisé correspond au seuil au-dessous duquel le double virulent ne peut pas envahir. En l'absence de *priming*, la prévalence de la maladie est minimisée pour un ensemble de ratios pouvant être biaisés ou équilibrés. Toutefois, il reste préférable d'utiliser un ratio biaisé pour empêcher l'invasion du double virulent.

De manière un peu contre-intuitive, le ratio optimal de plantes résistantes doit être biaisé contre la résistance la plus coûteuse à contourner pour le génotype pathogène, bien que ce soit cette même résistance qui minimise la prévalence de la maladie dans une monoculture. Le bénéfice de ce biais est amplifié par l'efficacité du *priming* immunitaire. Cela résulte d'une interaction complexe entre les génotypes de l'hôte et du pathogène. Le pathogène monovirulent avec le coût de virulence le plus faible a un meilleur taux de transmission, ce qui augmente la protection croisée induite par le *priming*.

Dans l'ensemble, les résultats montrent que la stratégie qui minimise la prévalence de la maladie empêche également l'invasion des génotypes pathogènes capables de contourner toutes les résistances du mélange. Ce modèle montre une nouvelle fois l'importance de la diversité génétique et du *priming* pour concevoir des mélanges variétaux durables. De plus, il montre le besoin de recherches expérimentales pour confronter ces nouveaux résultats, puisqu'il n'existe à ce jour que des expérimentations sur des mélanges de variétés sensibles et résistantes.

Pour terminer, ce chapitre contient un cas limite qui s'apparente au premier chapitre, bien qu'il ne soit pas tout à fait comparable. Lorsque l'un des deux coûts de virulence est nul, la variété résistante associée a un comportement proche d'une variété sensible. Les résultats sur la prévalence de la maladie et l'existence de génotypes pathogènes sont similaires aux résultats du premier modèle. Un ratio déséquilibré de variété du mélange permet de minimiser la prévalence de la maladie tout en prévenant l'émergence d'un génotype capable de contourner la ou les résistance(s) déployée(s). Le *priming* permet de protéger aussi bien les variétés sensibles que les variétés résistantes.

4.2 Abstract

Current agricultural practices facilitate the emergence and spread of plant diseases through the wide use of monocultures. Host mixtures are a promising alternative to monocultures for sustainable plant disease control. The effectiveness of host mixtures against plant diseases can be partly explained by priming-induced cross-protection among plants in the mixture. Priming occurs when plants are challenged with non-infective pathogen genotypes, resulting in increased resistance to subsequent infections by infective pathogen genotypes. This mechanism is key for sustainable mixture performance against polymorphic pathogen populations. We developed an epidemiological model to explore how mixing two distinct resistant varieties can reduce disease prevalence. We considered a pathogen population composed of three genotypes capable of infecting either one or both resistant varieties. We found that, contrary to what is often done in theory and practice, host mixtures should not contain an equal proportion of resistant plants, even if the resistances are equally costly for the pathogen to break. Rather, a biased ratio of resistant varieties (e.g. 80 : 20) minimizes disease prevalence. Somewhat counter-intuitively, the optimal ratio of resistant plants should be biased against the resistance that is the costliest for the pathogen to break, although this is the one that minimizes disease prevalence in monoculture. The benefit of this bias is amplified in the presence of immune priming. This results from a complex interplay between host and pathogen genotypes. Altogether, our results show that the strategy that minimizes disease prevalence also prevents the invasion of pathogens capable of breaking all resistances in the mixture.

This article has been written by Pauline Clin, Frédéric Grogard, Ludovic Mailleret, Didier Andrivon and Frédéric Hamelin. It is submitted.

The source code for our interactive online interface is available at https://github.com/PaulineClin/2_resistants_priming_model

4.3 Introduction

Current agricultural practices can be productive, but they also have negative externalities on our environment. They modify the functioning of ecosystems, contribute to the collapse of biodiversity and to climate change, pollute the environment, and impact human health

([Tilman et al., 2002](#); [Campbell et al., 2017](#)).

Intensive agriculture is mainly based on monocultures ([Wolfe and Ceccarelli, 2020](#)), which make agricultural environments favorable to plant disease emergence ([Fones et al., 2020](#)). Despite the continuous selection of resistant plant varieties, pathogens often adapt and quickly break down newly introduced resistances ([Brown, 2015](#)). This is why it is difficult to protect monocultures without pesticides.

One path to developing more sustainable agriculture is through the reintroduction of genetic diversity into crops ([Barot et al., 2017](#); [Yang et al., 2019](#); [Montazeaud et al., 2020](#)). However, driving diverse host-pathogen populations requires the use of sound ecological concepts and methods from ecology. For instance, the effectiveness of host mixtures against plant diseases involves ecological mechanisms not present in monocultures, such as dilution, interception, competition, and cross protection effects ([Mundt, 2002](#); [Garrett et al., 2009](#); [Reiss and Drinkwater, 2018](#); [Orellana-Torrejon et al., 2022](#)). It has in particular been shown that pathogen competition for susceptible hosts generates apparent cross-protection between host varieties in the mixture ([Clin et al., 2021](#)). Therefore, an ecologically informed choice of the varieties used in the mixture can allow growers to control plant diseases more effectively.

Immune priming is an additional cross-protection mechanism. Priming occurs when pathogens capable of infecting one variety come in contact with another variety, which they cannot infect. Infection then does not succeed, but the plant increases its level of defense against future infections by the same or other pathogen species ([Finckh et al., 2000](#); [Gourbal et al., 2018](#)). The plant is then said to be primed. Both experimental ([Calonnec et al., 1996](#); [Lannou et al., 2005](#)) and theoretical work ([Lannou et al., 1995](#); [Clin et al., 2021](#)) have highlighted the key effect of priming for the effectiveness of host mixtures against plant diseases, although the ecological mechanisms underlying it have so far only been partially explored.

The density of each variety in the mixture should be carefully chosen ([Mikaberidze et al., 2015](#)). [Clin et al. \(2021\)](#) considered mixtures of resistant and susceptible hosts, and showed that minimizing disease prevalence is achieved with an intermediate proportion of resistant hosts. This optimal proportion is a direct consequence of immune priming. In a follow-up study, [Clin et al. \(2022\)](#) considered mixtures with an arbitrary number n of resistant varieties. Due to the large dimension of the model, some simplifying assumptions were made. In particular, all resistant varieties were assumed to be present in the same proportion in the mixture. This assumption is often made in modeling studies ([Chabas et al., 2018](#)), and is

often translated in practice (e.g. [Chen, 2007](#)), though not always (e.g. [Fukuoka and Okuno, 2019](#)). Our previous study ([Clin et al., 2022](#)) showed that there is a diversity threshold, i.e. a critical number of varieties in the mixture above which the disease can be eradicated in principle. Moreover, priming is expected to improve the efficiency of mixtures by reducing the number of varieties to be mixed in order to remain below a prevalence threshold.

To challenge previous results, we here relaxed the equal proportion assumption, but restricted our analysis to $n = 2$ resistant varieties. We thus considered three pathogen genotypes (two capable of infecting either or one the other variety, and one capable of infecting both varieties). Specifically, we wondered (i) whether an imbalanced ratio of varieties in the mixture can minimize disease prevalence, and if so (ii) which of the two varieties should be used in greater proportion.

4.4 Material and methods

Let us consider a mixture of two resistant varieties, each having a single and distinct resistance gene R_i , with $i = 1, 2$. Resistance is qualitative, meaning that an infection either succeeds or fails. Table 9 shows all host-pathogen interactions, following the gene-for-gene model ([Flor, 1971](#)). In this framework, the term “virulence” denotes the pathogen ability to overcome one resistance gene. The pathogen population is composed of at most three pathogen genotypes : two monovirulent pathogens, and one doubly virulent pathogen. Monovirulent pathogens can infect either R_1 or R_2 . Doubly virulent pathogens can infect both R_1 and R_2 . When monovirulent pathogens come in contact with the variety they cannot infect, they trigger priming, which makes the plant partially resistant to future infections by other, compatible pathogens. The model does not keep track of coinfections for simplicity.

The total host density is N , a constant. The proportions of varieties R_1 and R_2 are respectively $p_1 = 1 - p$ and $p_2 = p$. The density of R_1 is thus $p_1 N$ and the density of R_2 is $p_2 N$. The density of uninfected hosts of variety R_i is S_i , for $i = 1, 2$. Similarly, the density of primed hosts of variety R_i is S_i^* , for $i = 1, 2$. The density of hosts of variety R_i infected by the corresponding monovirulent pathogen genotype is I_i , for $i = 1, 2$. The density of hosts of variety R_i infected by the doubly virulent pathogen genotype is J_i , for $i = 1, 2$. The density of uninfected hosts of variety R_i is therefore $S_i = p_i N - S_i^* - I_i - J_i$, for $i = 1, 2$.

Bearing a virulence gene (αv_i , $i = 1, 2$) involves a cost c_i to the pathogen, reducing its

Variety \ Pathogen	Pathogen		
	av_1/AV_2	AV_1/av_2	av_1/av_2
R_1	+	*	+
R_2	*	+	+

TABLE 9 – Host-pathogen interactions in a mixture composed of 2 resistant varieties. Each resistant variety (row) corresponds to a single resistance gene (either R_1 or R_2). There are three possible pathogen genotypes that are able to infect at least one variety (columns) : av_1/AV_2 , AV_1/av_2 and A_1/A_1 (AV means “avirulent” and av means “virulent”). For instance, av_1/av_2 means that this pathogen genotype is able to infect both R_1 and R_2 : this is a doubly virulent pathogen. In contrast, av_1/AV_2 and AV_1/av_2 cannot infect R_2 and R_1 , respectively, but instead trigger immune priming on R_2 , and R_1 , respectively. They are monovirulent pathogen genotypes. We ignore the doubly avirulent (AV_1/AV_2) pathogen genotype, since it can infect none of the resistant varieties in the mixture, and therefore can not get established in the type of host mixtures considered in this study. The symbol + means infection and the * means priming.

transmission rate by a factor $0 \leq 1 - c_i \leq 1$, as compared to that, noted β , of an avirulent pathogen on a variety with no resistance gene. Monovirulent pathogens therefore have a net transmission rate $(1 - c_i)\beta$, $i = 1, 2$. The idea of a cost as a counterpart of the ability of breaking a resistance gene originated as a theoretical hypothesis to explain the often-observed persistence of virulence polymorphism in pathogen populations, both in agricultural and in wild ecosystems (Vanderplank, 1968; Sasaki, 2000; Gandon et al., 2002; Tellier and Brown, 2007b; Fabre et al., 2012; Brown, 2015; Nilusmas et al., 2020a; Clin et al., 2021; Hamelin et al., 2022). Such a cost has been demonstrated and measured in a number of parasites, including bacteria (Cruz et al., 2000; Wichmann and Bergelson, 2004), fungi (Carson, 1998; Thrall and Burdon, 2003; Bahri et al., 2009; Huang et al., 2010; Caffier et al., 2010; Bruns et al., 2014; Bousset et al., 2018), viruses (Jenner et al., 2002; Janzac et al., 2010; Fraile et al., 2010; Poulicard et al., 2010; Ishibashi et al., 2012; Khatabi et al., 2013), nematodes (Djian-Caporalino et al., 2014) and oomycetes (Montarry et al., 2010).

The virulence (or resistance-breaking) cost is assumed to be multiplicative, meaning that the doubly virulent pathogen bears a fitness cost $(1 - c_1)(1 - c_2)$ as compared to an avirulent genotype on a variety with no resistance gene (Groth, 1976; Marshall and Pryor, 1978; Leonard and Czochor, 1980; Kiyosawa, 1982; Ostergaard, 1983; Sasaki, 2000; Segarra, 2005; Tellier and Brown, 2007a; Clin et al., 2022). Doubly virulent pathogens therefore have a net transmission rate $(1 - c_1)(1 - c_2)\beta$ from both varieties in the mixture.

The priming efficiency, $0 \leq \rho \leq 1$, reduces the probability that a primed host is infected by a virulent pathogen genotype compared to a non-primed host. Experimental evidence suggests that priming usually becomes effective a few hours or days after challenge with an

avirulent pathogen genotype (Ross, 1961; Maleck et al., 2000). However, we here ignore this delay for simplicity. In some cases, priming can be fully effective (i.e., $\rho = 1$) (Kuć, 1982). Then, a virulent pathogen genotype cannot infect a primed host as long as priming is active.

The rate at which priming loses its efficiency is γ . It corresponds to the inverse of the mean time during which priming is effective. Several studies have shown that priming can last for several weeks. The original one (Ross, 1961) estimates that it persists for 20 days, but more recent reports show that it can last for weeks to months (Kuć, 1982; Fu and Dong, 2013).

For simplicity, we consider a continuous-time model with continuous planting and replanting best adapted to perennial crops in tropical regions (Madden et al., 2007). More specifically, we consider that the host is present yearlong, and we ignore seasonality in climatic conditions. This will allow us to identify the general mechanisms promoting the success (or failure) of host mixtures, which are expected to hold in annual crops as well.

Infected hosts remain infectious until harvest, as is the case for most plant viruses and many other parasites. The rate at which a host is replaced with an uninfected one (due to harvesting and replanting) is α . It corresponds to the inverse of the length of the growing period.

The model is then expressed as a system of six ordinary differential equations :

$$\begin{aligned}
 \dot{I}_1 &= (1 - c_1)\beta I_1 S_1 + (1 - \rho)(1 - c_1)\beta I_1 S_1^* - \alpha I_1, \\
 \dot{I}_2 &= (1 - c_2)\beta I_2 S_2 + (1 - \rho)(1 - c_2)\beta I_2 S_2^* - \alpha I_2, \\
 \dot{J}_1 &= (1 - c_1)(1 - c_2)\beta(J_1 + J_2)S_1 + (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)\beta(J_1 + J_2)S_1^* - \alpha J_1, \\
 \dot{J}_2 &= (1 - c_1)(1 - c_2)\beta(J_1 + J_2)S_2 + (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)\beta(J_1 + J_2)S_2^* - \alpha J_2, \\
 \dot{S}_1^* &= (1 - c_2)\beta I_2 S_1 - (1 - \rho)(1 - c_1)\beta I_1 S_1^* - (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)\beta(J_1 + J_2)S_1^* - (\gamma + \alpha)S_1^*, \\
 \dot{S}_2^* &= (1 - c_1)\beta I_1 S_2 - (1 - \rho)(1 - c_2)\beta I_2 S_2^* - (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)\beta(J_1 + J_2)S_2^* - (\gamma + \alpha)S_2^*.
 \end{aligned} \tag{1}$$

To simplify the analysis and reduce the number of parameters, we rescale variables and parameters in this way :

$$y_1 = \frac{I_1}{N}, \quad y_2 = \frac{I_2}{N}, \quad z_1 = \frac{J_1}{N}, \quad z_2 = \frac{J_2}{N}, \quad m_1 = \frac{S_1^*}{N}, \quad m_2 = \frac{S_2^*}{N}, \tag{2}$$

and

$$t^* = \alpha t, \quad R = \frac{\beta N}{\alpha}, \quad v = \frac{\gamma + \alpha}{\alpha} \geq 1. \tag{3}$$

A dimensionless version of model (1) is the following, where the prime denotes differentiation with respect to time t^* :

$$\begin{aligned}
 y_1' &= (1 - c_1)Ry_1(1 - p - m_1 - y_1 - z_1) + (1 - \rho)(1 - c_1)Ry_1m_1 - y_1, \\
 y_2' &= (1 - c_2)Ry_2(p - m_2 - y_2 - z_2) + (1 - \rho)(1 - c_2)Ry_2m_2 - y_2, \\
 z_1' &= (1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)(1 - p - m_1 - y_1 - z_1) + (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_1 - z_1, \\
 z_2' &= (1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)(p - m_2 - y_2 - z_2) + (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_2 - z_2, \\
 m_1' &= (1 - c_2)Ry_2(1 - p - m_1 - y_1 - z_1) - (1 - \rho)(1 - c_1)Ry_1m_1 - (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_1 - \nu m_1, \\
 m_2' &= (1 - c_1)Ry_1(p - m_2 - y_2 - z_2) - (1 - \rho)(1 - c_2)Ry_2m_2 - (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_2 - \nu m_2.
 \end{aligned} \tag{4}$$

More specifically, R is the basic reproductive number of an avirulent pathogen on a variety with no resistance gene. We therefore assume $R > 1$, otherwise the disease would not persist. The re-scaled removal rate $\nu \geq 1$ means that primed hosts can be removed due to either harvest or loss of priming.

The prevalence of the disease is defined as the proportion of infectious hosts in the mixture :

$$P = \frac{I_1 + I_2 + J_1 + J_2}{N} = y_1 + y_2 + z_1 + z_2. \tag{5}$$

Model parameters and variables are listed in Table 10.

The model was only partly amenable to mathematical analysis (see Appendix). We thus complemented the analysis with numerical computations. This way, we obtained a rather complete picture of the model behavior. This approach allowed us to plot the prevalence of the disease (P) as a function of the proportion (p) of the second variety, while keeping track of the genotypic composition of the pathogen population. In what follows, we restrict the results to the biologically reasonable case in which $c_1, c_2 \leq 0.5$, meaning that the virulence cost is reasonably low.

4.5 Results

The model yields four possible outcomes : disease extinction, the persistence of a single monovirulent pathogen genotype (either $\mathbf{Av}_1/\mathbf{av}_2$ or $\mathbf{av}_1/\mathbf{Av}_2$), the persistence of the doubly virulent pathogen ($\mathbf{av}_1/\mathbf{av}_2$) while monovirulent pathogen genotypes are excluded, and the coexistence of a monovirulent pathogen with the doubly virulent pathogen genotype (either $\mathbf{Av}_1/\mathbf{av}_2$ and $\mathbf{av}_1/\mathbf{av}_2$, or $\mathbf{av}_1/\mathbf{Av}_2$ and $\mathbf{av}_1/\mathbf{av}_2$). The coexistence of the two mo-

Parameter	Definition
R_i	variety with a single resistance gene, $i = 1, 2$
p_i	proportion of each variety in the mixture : $p_i \in [0, 1]$ for $i = 1, 2$
p	proportion of variety 2 in the mixture, i.e. $p = p_2 = 1 - p_1$
c_i	virulence cost for each virulence : $c_i \in [0, 1]$ for $i = 1, 2$
ρ	priming effect : $\rho \in [0, 1]$
γ	priming loss rate : $\gamma \geq 0$
α	harvest and replanting rate : $\alpha > 0$
β	pathogen transmission rate : $\beta > 0$
N	total host population density : $N > 0$
R	pathogen basic reproduction number : $R = \beta N / \alpha > 1$
ν	re-scaled removal rate : $\nu = (\gamma + \alpha) / \alpha \geq 1$
Variable	Definition
t	time : $t \geq 0$
I_i	density of hosts of variety i infected by the associated monovirulent pathogen genotype, $i = 1, 2$
J_i	density of hosts of variety i infected by the doubly virulent pathogen genotype, $i = 1, 2$
S_i^*	density of hosts of variety i that are primed, $i = 1, 2$
S_i	density of hosts of variety i that are uninfected, $i = 1, 2$
y_i	proportion of hosts of variety i infected by the associated monovirulent pathogen genotype : $y_i = I_i / N$
z_i	proportion of hosts of variety i infected by the doubly virulent pathogen genotype : $z_i = J_i / N$
m_i	proportion of hosts of variety i that are primed : $m = S_i^* / N$

TABLE 10 – Model parameters and variables.

novirulent pathogens is impossible (assuming $c_1, c_2 \leq 0.5$), as well as the coexistence of the three possible genotypes. A basic condition for a monovirulent pathogen to invade is that its basic reproductive number, $R(1 - c_i)$, exceeds 1, for $i = 1, 2$. Similarly, $R(1 - c_1)(1 - c_2)$ is the basic reproductive number of the doubly virulent pathogen.

Even if varieties are epidemiologically interchangeable ($c_1 = c_2$), they should not be mixed in equal proportions to minimize disease prevalence. Figure 28A shows that a balanced ratio (50 :50) of resistant varieties ($p = 0.5$) does not minimize the prevalence of the disease. Instead, the minimum of prevalence is reached for 70 :30 and 30 :70 (variety 1 :variety 2) ratios. These ratios correspond to thresholds at which the doubly virulent pathogen can invade. The optimal strategy is therefore to mix the varieties as much as possible while preventing the doubly virulent pathogen to invade. Figure 28B shows that this result is a direct consequence

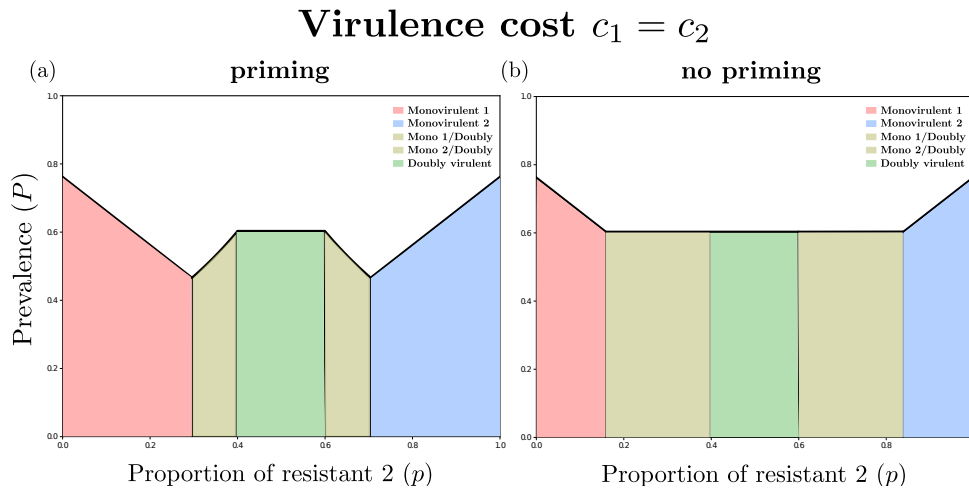


FIGURE 28 – Prevalence of the disease (P , black line) as a function of the proportion of one of the resistant varieties (p), when varieties epidemiologically interchangeable ($c_1 = c_2$). (A) When priming occurs ($\rho = 0.7$), the optimal proportion deviates from $p = 0.5$. (B) In absence of priming ($\rho = 0$), the disease prevalence is minimized for a range of p values. The colored areas correspond to different genetic compositions of the pathogen population at equilibrium. From left to right : monovirulent 1 only, coexistence of monovirulent 1 and doubly virulent, doubly virulent only, coexistence of monovirulent 2 and doubly virulent, and monovirulent 2 only. Parameter values : $R = 7$, $\nu = 1$, and $c_1 = c_2 = 0.4$.

of priming : in the absence of priming, any ratio between 80 :20 and 20 :80 minimizes disease prevalence. However, the most extreme optimal ratios (about 80 :20 and 20 :80) prevent the emergence of the doubly virulent pathogen. Varieties should thus not be mixed in equal proportions, whether or not priming occurs.

If varieties are not epidemiologically interchangeable ($c_1 \neq c_2$), the mixture should be biased against the resistance that has the highest breaking cost. Figure 29A shows that a unique ratio (65 :35) of (variety 1 :variety 2) resistant plants minimizes disease prevalence, when $c_1 = 0.1 < c_2 = 0.4$. The optimal strategy, that consists in mixing varieties as much as possible while preventing the doubly virulent to invade, is biased against resistant variety 2, which has the greatest breaking cost (since $c_1 < c_2$). This contrasts with the optimal variety to be used in monoculture, which is variety 2 (compare the prevalences for $p = 0$ and $p = 1$). Figure 29B shows that, even in absence of priming, mixing varieties as much as possible while preventing the doubly virulent pathogen to invade is achieved by using variety 1 in greater proportion than variety 2 (compare the sizes of the “monovirulent 1” and “monovirulent 2” areas).

We developed an interactive interface allowing the user to test their own parameter sets :

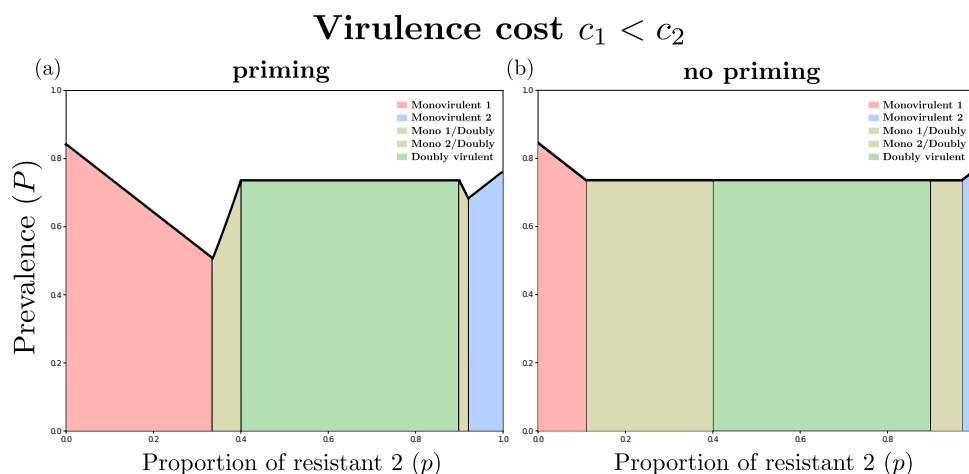


FIGURE 29 – Prevalence of the disease (P , black line) as a function of the proportion of the second resistant variety (p), when varieties are not epidemiologically interchangeable ($c_1 \neq c_2$). (A) When priming occurs ($\rho = 0.9$), there is a unique optimal proportion biased towards the variety the most likely to be broken, here variety 1 (assuming $c_1 < c_2$). (B) In absence of priming ($\rho = 0$), the disease prevalence is minimized for a range of p values. The colored areas correspond to different genetic compositions of the pathogen population at equilibrium. From left to right : monovirulent 1 only, coexistence of monovirulent 1 and doubly virulent, doubly virulent only, coexistence of monovirulent 2 and doubly virulent, and monovirulent 2 only. Parameter values : $R = 7$, $\rho = 0.9$, $v = 1$, $c_1 = 0.1$, and $c_2 = 0.4$.

https://share.streamlit.io/paulineclin/2_resistants_priming_model/main/app_chap3.py

4.6 Discussion

The fight against plant diseases requires sustainable, environmentally friendly solutions. Host mixtures are part of the ecological solution (Wuest et al., 2021). They have been the object of a vast literature corpus for decades (Mundt, 2002), including a number of modeling studies (Rimbaud et al., 2021). However, the basic mathematical theory underlying the effectiveness of host mixtures against plant diseases is still little developed (Mikaberidze et al., 2015; Clin et al., 2021, 2022). In this study, we theoretically explored, for the first time, the effectiveness of host mixtures composed of two qualitatively resistant varieties in variable proportions, against monovirulent and doubly virulent pathogen genotypes.

We first explored whether resistant varieties that differ only in their single specific resistance gene, and that are otherwise epidemiologically interchangeable, should be mixed in equal proportions. Somewhat unexpectedly, we found that the equi-proportion mixtures were not the optimal ones. Figure 28A shows a case where the optimal ratio is around 30 :70. While a 50 :50 ratio reduces the disease prevalence compared to a monoculture, it is not

optimal. This is because it selects for a doubly virulent pathogen, that can infect both resistances in the mixture. However, it is possible to mix varieties in such a way that the doubly virulent pathogen does not invade. More specifically, with the parameters of Figure 28A, the 30 :70 ratio is the threshold above which the doubly virulent pathogen can invade. The optimal strategy is thus to mix varieties just enough so that the doubly virulent pathogen does not invade. This way, one of the two varieties cannot be infected at all by the pathogen population (composed of an incompatible, monovirulent pathogen), which explains that the 30 :70 ratio performs better than monocultures (selecting for the corresponding monovirulent pathogen) or the 50 :50 ratio (selecting for the doubly virulent pathogen). However, this result is a direct consequence of immune priming. If priming does not occur, then any ratio from 20 :80 to 50 :50 minimizes disease prevalence (Figure 28B). Nevertheless, one may argue that a 20 :80 ratio is more durable, since it prevents the emergence of the doubly virulent pathogen, and therefore maintains one of the resistances effective in the long run. Priming shapes a single optimum that maximizes cross-protection between varieties. That is, the variety infected by the corresponding monovirulent pathogen indirectly protects the other variety through priming. The latter variety, which is not infected, protects the former through a dilution effect (Ostfeld and Keesing, 2012).

Next, given that varieties should not be mixed in equal proportions, we wondered which variety should be used in greater proportion in the mixture. In this study, we focused on qualitative resistances only, meaning that the varieties do not differ in terms of quantitative resistance. Therefore, the only possible epidemiological difference between varieties is the virulence (or resistance-breaking) cost associated with the single, specific resistance gene each carries. This way, we assumed that one variety is more costly for the pathogen to infect. One might think that, to minimize the disease prevalence, the latter variety should be mixed in greater proportion than the variety which is less costly for the pathogen to infect. Surprisingly, we found the reverse result : the variety that is less costly for the pathogen to infect should be mixed in greater proportion than the other variety (Figure 29A). This is because the optimal strategy is to mix the varieties as much as possible while preventing the doubly virulent pathogen to invade, and it is easier to prevent the invasion of the most costly virulence (Figure 29B shows that the “monovirulent 1” area is greater than the “monovirulent 2” area, with $c_2 > c_1$). For the more costly virulence not to be selected for, one should mix the associated resistance in lower proportion. In addition, the monovirulent pathogen bearing the least costly virulence is more transmissible, which therefore increases priming-induced cross-protection. This further prevents the doubly virulent pathogen from invading.

We have been unable to find actual experimental data allowing us to challenge the outputs of our model. Indeed, we have found no reports of experiments involving varying proportions of resistant hosts in two-way mixtures with no susceptible component. Most reports on two way mixtures relate to combination of a susceptible and one resistant host (Ben M'Barrek et al., 2020; Orellana-Torrejon et al., 2022) : these preclude the intervention of some of the mechanisms (such as the competition between monovirulent and doubly virulent genotypes) that are at the core of our model.

Choosing the optimal proportion of resistant components in host mixtures is critical for the lasting performance of this disease control strategy. One key output of our theoretical work is that the optimal proportion for reducing disease prevalence is also the optimal proportion for protecting the resistance genes involved in the mixture, by preventing the spread and persistence of doubly virulent pathogen genotypes. This is of great practical relevance for the design of mixtures in perennial hosts, in which altering the proportion of mixture components is not possible during the commercial life of the stand (Ploetz, 2007). Therefore, we expect that our theoretical results and the online interface that we designed will be of great value in perennial crops, where mixture composition is set once and for all (Cox et al., 2005).

In this study, we focused on relatively low virulence (or resistance-breaking) costs ($c_1, c_2 \leq 0.5$), as is generally the case (Sacristán and García-arenal, 2008). However, these costs might be higher in some virus and nematode species (Fraile et al., 2010; Djian-Caporalino et al., 2014). In this case ($c_1, c_2 \geq 0.5$), a balanced (50 :50) ratio of resistant varieties can be optimal, assuming the varieties are epidemiologically interchangeable ($c_1 = c_2$, Appendix S1 : Figure S3). This is because the virulent costs are so high that the doubly virulent pathogen genotype cannot persist. Instead, the monovirulent genotypes may coexist. Moreover, if the varieties are not epidemiologically interchangeable ($c_1 < c_2$), the optimal ratio can be slightly biased towards the resistance with the lowest breaking cost (Appendix S1 : Figure S4). These results contrast with those obtained for reasonably low virulence costs (Figure 1 and 2). However, it seems to us that relatively low virulence costs represent the most generic situation in the state of our knowledge to date.

To go further in the study of host mixtures, it would be relevant to consider a third variety in the mixture, to explore whether the bias would decrease as the number of varieties increases. This would be a way of better connecting this study to a previous one (Clin et al., 2022), in which we considered an arbitrary number of varieties in equal proportions.

To conclude, our model shows that, to minimize the prevalence of the disease, mixing resistant varieties in equal proportions is sub-optimal, and that the optimal proportions directly depend on the virulence costs associated with each resistance. This study therefore shows the importance of assessing the virulence costs associated with each resistance when designing a successful and lasting mixture. It also offers a number of practical indications on designing such simple mixtures for maximum performance, and best ecological sustainability, especially in perennial crops for which optimal design is critical.

4.7 Appendix

Organisation of this document

This document consists of three sections :

- **S1. General model.** This section introduces the full model for host mixtures containing two resistant varieties. There are three possible pathogen genotypes : two monovirulent pathogens and a doubly virulent one. The model is therefore in dimension 6. While we can analyse to some extent this model, we next consider special a special case to get a better sense of its behaviour.
- **S2. Priming-less model ($\rho = 0$).** This special case can be more thoroughly analysed. In particular, we show that the system is cooperative in this case. This allows us to get a full understanding of the priming-less model.
- **S3. Bifurcation diagrams.** This section shows how the model behaves along the priming spectrum ($\rho \in [0, 1]$). We first consider the priming-less ($\rho = 0$) and full-priming ($\rho = 1$) special cases. We then consider intermediate priming efficiencies ($\rho \in [0, 1]$) in order to get a full picture of the model.

4.7.1 General model

Let us recall the dimensionless version of our model (Eq. 2 in the main text) :

$$\begin{aligned}
 y_1' &= (1 - c_1)Ry_1(1 - p - m_1 - y_1 - z_1) + (1 - \rho)(1 - c_1)Ry_1m_1 - y_1, \\
 y_2' &= (1 - c_2)Ry_2(p - m_2 - y_2 - z_2) + (1 - \rho)(1 - c_2)Ry_2m_2 - y_2, \\
 z_1' &= (1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)(1 - p - m_1 - y_1 - z_1) + (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_1 - z_1, \\
 z_2' &= (1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)(p - m_2 - y_2 - z_2) + (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_2 - z_2, \\
 m_1' &= (1 - c_2)Ry_2(1 - p - m_1 - y_1 - z_1) - (1 - \rho)(1 - c_1)Ry_1m_1 - (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_1 - vm_1, \\
 m_2' &= (1 - c_1)Ry_1(p - m_2 - y_2 - z_2) - (1 - \rho)(1 - c_2)Ry_2m_2 - (1 - \rho)(1 - c_1)(1 - c_2)R(z_1 + z_2)m_2 - vm_2.
 \end{aligned} \tag{6}$$

The prevalence of the disease is defined as

$$P = y_1 + y_2 + z_1 + z_2.$$

Equilibria

For readability in the model analysis, we temporarily define :

$$R_1 = (1 - c_1)R, \quad R_2 = (1 - c_2)R, \quad \text{and} \quad R_3 = (1 - c_1)(1 - c_2)R.$$

There are seven biologically feasible equilibria.

The “disease-free” equilibrium The “disease-free” equilibrium $(0, 0, 0, 0, 0, 0)$ always exists.

The “monovirulent 1” equilibrium The “monovirulent 1” equilibrium is $(y_1, 0, 0, 0, 0, m_2)$, with

$$y_1 = 1 - p - \frac{1}{R_1} \quad \text{and} \quad m_2 = \frac{p((1-p)R_1 - 1)}{(1-p)R_1 - 1 + \nu},$$

where $y_1, m_2 > 0$ iff $(1-p)R_1 > 1$. The prevalence is :

$$P = y_1 = 1 - p - \frac{1}{R_1}.$$

The “monovirulent 2” equilibrium The “monovirulent 2” equilibrium is $(0, y_2, 0, 0, m_1, 0)$, with

$$y_2 = p - \frac{1}{R_2} \quad \text{and} \quad m_1 = \frac{(1-p)(pR_2 - 1)}{pR_2 - 1 + \nu},$$

where $y_2, m_1 > 0$ iff $pR_2 > 1$. The prevalence is

$$P = y_2 = p - \frac{1}{R_2}.$$

The “doubly virulent” equilibrium The “doubly virulent” equilibrium is $(0, 0, z_1, z_2, 0, 0)$ with

$$z_1 = (1-p) \left(1 - \frac{1}{R_3}\right) \quad \text{and} \quad z_2 = p \left(1 - \frac{1}{R_3}\right)$$

where $z_1, z_2 > 0$ iff $R_3 > 1$. The prevalence is

$$P = z_1 + z_2 = 1 - \frac{1}{R_3}. \quad (7)$$

The “monovirulent 1 and doubly virulent” equilibrium The “monovirulent 1 and doubly virulent” equilibrium is $(y_1, 0, z_1, z_2, 0, m_2)$. At this equilibrium, we have

$$\begin{aligned} y_1' = 0 &\Leftrightarrow (R_1(1-p) - 1)y_1 = R_1 y_1 (y_1 + z_1), \\ z_1' + z_2' = 0 &\Leftrightarrow (R_3 - 1)(z_1 + z_2) = R_3(z_1 + z_2)(y_1 + z_1) + \rho R_3(z_1 + z_2)m_2. \end{aligned}$$

Since both r.h.s. are positive, this imposes

$$R_1(1-p) > 1 \text{ and } R_3 > 1.$$

From the whole system, the equilibrium is

$$\begin{aligned} y_1 &= \frac{((1-\rho)(1-p)R_1 + \rho + \nu - 1)((1-p)R_1 - R_3)}{(R_1 - R_3)((1-\rho)(1-p)R_1 + \nu - 1)}, \\ z_1 &= \frac{((1-\rho)pR_3 - 1)(1-p)R_1^2 + ((1 + (\nu + \rho - 2)p)R_3 - \nu + 1)R_1 + R_3(\nu - 1)}{R_1(R_1 - R_3)((1-\rho)(1-p)R_1 + \nu - 1)}, \\ z_2 &= \frac{((1-\rho)pR_3 - 1)(1-p)R_1^2 + ((1 + (\nu + \rho - 2)p)R_3 - \nu + 1)R_1 + R_3(\nu - 1)}{R_3 R_1 ((1-\rho)(1-p)R_1 + \nu - 1)}, \\ m_2 &= \frac{(1-p)R_1 - R_3}{R_3((1-\rho)(1-p)R_1 + \nu - 1)}, \end{aligned}$$

where all denominators are positive since $R_3 < R_1$ and $\nu \geq 1$. Hence, $y_1, m_2 > 0$ iff

$$R_1(1-p) > R_3 > 1. \quad (8)$$

Moreover, $z_1, z_2 > 0$ iff :

$$\rho < \frac{(R_1(1-p) + \nu - 1)(pR_3R_1 + R_3 - R_1)}{R_3R_1p(R_1(1-p) - 1)} =: \hat{\rho}_1. \quad (9)$$

A necessary condition for (9) to be achievable is that its r.h.s is positive. Its denominator is

positive, as well as the first factor of the numerator. The remaining condition is then

$$pR_3R_1 + R_3 - R_1 > 0 \Leftrightarrow R_3 > \frac{R_1}{pR_1 + 1}.$$

which can be achieved with (8) for some R_3 as $R_1(1-p) > R_1/(pR_1 + 1)$ when $R_1(1-p) > 1$.

To sum up, the “monovirulent 1 and doubly virulent” equilibrium is biologically feasible ($y_1, z_1, z_2, m_2 > 0$) if and only if conditions (8) and (9) are satisfied.

The associated prevalence is

$$P = y_1 + z_1 + z_2 = \frac{(\nu + \rho - 1)R_3 - (1 - (1 - \rho)R_3)(1 - p)R_1 - \nu + 1}{R_3((1 - \rho)(1 - p)R_1 + \nu - 1)}. \quad (10)$$

Note that in the special case $\rho = 0$ (priming-less model), $P = 1 - 1/R_3$, meaning that the prevalence is the same as in the doubly virulent equilibrium (7).

The “monovirulent 2 and doubly virulent” equilibrium The “monovirulent 2 and doubly virulent” equilibrium is $(0, y_2, z_1, z_2, m_1, 0)$, that is the same as the “monovirulent 1 and doubly virulent” equilibrium, up to the permutation of subscripts 1 and 2, plus the substitution of p with $1 - p$ (since $p_1 = 1 - p$ and $p_2 = p$).

Let

$$\hat{\rho}_2 := \frac{(R_2p + \nu - 1)((1 - p)R_3R_2 + R_3 - R_2)}{R_3R_2(1 - p)(R_2p - 1)}. \quad (11)$$

This way, this equilibrium ($y_2, z_1, z_2, m_1 > 0$) is biologically feasible if and only if

$$R_2p > R_3 > 1,$$

and

$$\rho < \hat{\rho}_2.$$

The prevalence is

$$P = y_2 + z_1 + z_2 = \frac{(\nu + \rho - 1)R_3 - (1 - (1 - \rho)R_3)pR_2 - \nu + 1}{R_3((1 - \rho)pR_2 + \nu - 1)}. \quad (12)$$

The “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium The “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium is $(y_1, y_2, 0, 0, m_1, m_2)$. Using a formal calculus software, this equilibrium can be expressed in terms of solutions x_i of the following quadratics : for $i = 1, 2$,

$$Q_i(x) = Ax^2 + B_i x + C_i,$$

with

$$A = -(1 - \rho)\rho \{(1 - \rho) [(1 - p)R_1 + pR_2] + 2(\nu - 1)\} < 0,$$

and

$$\begin{aligned} B_1 &= (1 - \rho)^2(1 - p)^2 R_1^2 + (1 - \rho) [(1 - \rho)(pR_2 - 1) + 2(\nu - 1)] (1 - p)R_1 \\ &\quad + R_2 p(1 - \rho)(2\rho + \nu - 1) + (\nu - 1)(\nu + 3\rho - 2), \\ C_1 &= R_1 R_2 (1 - \rho)p^2 - \{[(1 - \rho)R_1 + \nu + \rho - 1] R_2 + R_1\} p \\ &\quad + R_1 + \nu - 1. \end{aligned}$$

Symmetrically,

$$\begin{aligned} B_2 &= (1 - \rho)^2 p^2 R_2^2 + (1 - \rho) [(1 - \rho)((1 - p)R_1 - 1) + 2(\nu - 1)] pR_2 \\ &\quad + R_1(1 - p)(1 - \rho)(2\rho + \nu - 1) + (\nu - 1)(\nu + 3\rho - 2), \\ C_2 &= R_2 R_1 (1 - \rho)(1 - p)^2 - \{[(1 - \rho)R_2 + \nu + \rho - 1] R_1 + R_2\} (1 - p) \\ &\quad + R_2 + \nu - 1. \end{aligned}$$

The equilibrium $(y_1, y_2, 0, 0, m_1, m_2)$ can be expressed as : for $i = 1, 2$,

$$\begin{aligned} m_i &= \frac{x_i}{R_i}, \\ y_1 &= 1 - p - \frac{1}{R_1} - \rho m_1, \\ y_2 &= p - \frac{1}{R_2} - \rho m_2. \end{aligned}$$

The prevalence is

$$P = 1 - \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} - \rho(m_1 + m_2).$$

The conditions $m_i > 0$ are equivalent to $x_i > 0$, for $i = 1, 2$. However, we have no simple

condition for the positiveness of the roots of the quadratics. Nevertheless, numerical computations indicate that only one of the two roots gives a result included in the biological space that makes sense, i.e. $y_1, m_1 \in (0, 1 - p)$, and $y_2, m_2 \in (0, p)$.

Assuming $m_i > 0$ for $i = 1, 2$, $y_1 > 0$ and $y_2 > 0$ require, respectively :

$$R_1(1 - p) > 1, \quad \text{and} \quad R_2p > 1. \quad (13)$$

- Special case $\rho = 0$.

Note that in the special case $\rho = 0$ (priming-less model),

$$\begin{aligned} x_1 &= -C_1/B_1 = \frac{R_2p - 1}{(R_1(1 - p) - 1) + (R_2p - 1) + v} > 0, \\ x_2 &= -C_2/B_2 = \frac{(1 - p)R_1 - 1}{(R_1(1 - p) - 1) + (R_2p - 1) + v} > 0. \end{aligned}$$

Therefore, $R_1(1 - p) > 1$ and $R_2p > 1$ are not only necessary but also sufficient conditions in this special case ($\rho = 0$), as they also ensure $y_i > 0$ and, since $x_i < 1$, $m_1 = \frac{x_1}{R_1} < 1 - p$ and $m_2 = \frac{x_2}{R_2} < p$.

- Special case $\rho = 1$.

Note that in the special case $\rho = 1$ (full-priming model), the following inequalities must be satisfied for the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium to exist :

$$\begin{aligned} x_1 &= -C_1/B_1 = \frac{v(R_2p - 1) - [R_1(1 - p) - 1]}{v^2 - 1} > 0, \\ x_2 &= -C_2/B_2 = \frac{v[R_1(1 - p) - 1] - (R_2p - 1)}{v^2 - 1} > 0. \end{aligned}$$

Since we assumed $R_1(1 - p) - 1 > 0$ and $R_2p - 1 > 0$ (13) the above pair of inequalities is equivalent to

$$\begin{aligned} v &> \frac{R_1(1 - p) - 1}{R_2p - 1}, \\ v &> \frac{R_2p - 1}{R_1(1 - p) - 1}. \end{aligned} \quad (14)$$

One must also have $x_1 < R_1(1 - p)$ (for $m_1 < 1 - p$), $x_2 < R_2p$ (for $m_2 < p$) and $x_1 < R_1(1 - p) - 1$ (for $y_1 > 0$) and $x_2 < R_2p - 1$ (for $y_2 > 0$). The latter two conditions are stronger than the former two, and are equivalent to (14). Therefore, when v is large enough, there exists a “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium.

Local stability of general model equilibria

The Jacobian matrix can be expressed as :

$$J = \begin{pmatrix} A & 0 & B & 0 & C & 0 \\ 0 & D & 0 & E & 0 & F \\ G & 0 & H & I & J & 0 \\ 0 & K & L & M & 0 & N \\ O & P & Q & R & S & 0 \\ T & U & V & W & 0 & X \end{pmatrix}, \quad (15)$$

in which the following notations are temporarily used :

$$\begin{aligned} A &= -1 + (-m_1\rho - p - 2y_1 - z_1 + 1)R_1, \\ B &= -R_1y_1, \\ C &= -R_1y_1\rho, \\ D &= 1 + (-m_2\rho + p - 2y_2 - z_2)R_2, \\ E &= -R_2y_2, \\ F &= -R_2y_2\rho, \\ G &= -R_3(z_1 + z_2), \\ H &= -1 + (-m_1\rho - p - y_1 - 2z_1 - z_2 + 1)R_3, \\ I &= -R_3(m_1\rho + p + y_1 + z_1 - 1), \\ J &= -R_3\rho(z_1 + z_2), \\ K &= -R_3(z_1 + z_2), \\ L &= R_3(-m_2\rho + p - y_2 - z_2), \\ M &= -1 + (-m_2\rho + p - y_2 - z_1 - 2z_2)R_3, \\ N &= -R_3\rho(z_1 + z_2), \\ O &= m_1(\rho - 1)R_1 - R_2y_2, \\ P &= -R_2(-1 + p + m_1 + y_1 + z_1), \\ Q &= m_1(\rho - 1)R_3 - R_2y_2, \\ R &= m_1(\rho - 1)R_3, \\ S &= (\rho - 1)(z_1 + z_2)R_3 + R_1y_1\rho - R_1y_1 - R_2y_2 - v, \\ T &= R_1(p - m_2 - y_2 - z_2), \\ U &= m_2(\rho - 1)R_2 - R_1y_1, \\ V &= (\rho - 1)R_3m_2, \\ W &= (\rho - 1)R_3m_2 - R_1y_1, \\ X &= (\rho - 1)(z_1 + z_2)R_3 + R_2y_2\rho - R_1y_1. \end{aligned}$$

Disease-free equilibrium The Jacobian matrix evaluated around the disease-free equilibrium $(0, 0, 0, 0, 0, 0)$ is

$$J = \begin{pmatrix} R_1(1-p) - 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & R_2p - 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & R_3(1-p) - 1 & R_3(1-p) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & R_3p & R_3p - 1 & 0 & 0 \\ 0 & R_2(1-p) & 0 & 0 & -v & 0 \\ R_1p & 0 & 0 & 0 & 0 & -v \end{pmatrix}. \quad (16)$$

Its eigenvalues are :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -1 < 0, \\ \lambda_2 &= R_3 - 1, \\ \lambda_3 &= R_2p - 1, \\ \lambda_4 &= R_1(1-p) - 1, \\ \lambda_5 &= -v < 0, \\ \lambda_6 &= -v < 0. \end{aligned}$$

Therefore, the disease-free equilibrium is locally asymptotically stable if and only if $R_1(1-p) < 1$, $R_2p < 1$, and $R_3 < 1$.

Monovirulent 1 equilibrium $(y_1, 0, 0, 0, 0, m_2)$ The eigenvalues of the Jacobian matrix (15) evaluated around the “monovirulent 1” equilibrium $(y_1, 0, 0, 0, 0, m_2)$ are :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -1 < 0, \\ \lambda_2 &= 1 - R_1(1-p), \\ \lambda_3 &= 1 - R_1(1-p) - v < 0, \\ \lambda_4 &= 1 - R_1(1-\rho)(1-p) - v - \rho < 0, \\ \lambda_5 &= \frac{(1-p)(1-R_3(1-\rho)p)R_1^2 + ((-1 + (2-v-\rho)p)R_3 + v-1)R_1 - R_3(v-1)}{R_1(1-R_1(1-p)-v)}, \\ \lambda_6 &= \frac{R_1R_2(1-\rho)p^2 + ((-1 - R_2(1-\rho))R_1 - R_2(v+\rho-1))p + R_1 + v - 1}{1 - R_1(1-p) - v}. \end{aligned}$$

The $\lambda_2 < 0$ stability condition is simply the positivity condition of this equilibrium, i.e. $R_1(1 - p) > 1$. With that, the other stability conditions, $\lambda_5 < 0$ and $\lambda_6 < 0$, are equivalent to, respectively :

$$\rho > \frac{(R_1(1 - p) + v - 1)(pR_3R_1 + R_3 - R_1)}{pR_3R_1(R_1(1 - p) - 1)} = \hat{\rho}_1,$$

and

$$\rho > \frac{(R_1(1 - p) + v - 1)(R_2p - 1)}{R_2p(R_1(1 - p) - 1)} =: \check{\rho}_1. \quad (17)$$

Therefore, the “monovirulent 1” equilibrium is stable if and only if

$$\rho > \max(\hat{\rho}_1, \check{\rho}_1).$$

We have

$$\hat{\rho}_1 - \check{\rho}_1 = \frac{(R_1(1 - p) + v - 1)(R_2R_3 - R_1(R_2 - R_3))}{pR_3R_2R_1(R_1(1 - p) - 1)}$$

Therefore,

$$\hat{\rho}_1 - \check{\rho}_1 > 0 \Leftrightarrow R_2R_3 - R_1(R_2 - R_3) > 0 \Leftrightarrow c_2 + c_1 < 1.$$

This means that whether $\max(\hat{\rho}_1, \check{\rho}_1)$ equals $\hat{\rho}_1$ or $\check{\rho}_1$ depends on the values of c_1 and c_2 .

Note that the condition $\rho > \hat{\rho}_1$ is the opposite of inequality (9), meaning that a necessary condition for the “monovirulent 1” equilibrium to be stable is that the “monovirulent 1 and doubly virulent” equilibrium does not exist.

Numerical simulations suggest that $\rho > \check{\rho}_1$ prevents the existence of the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium. In other words, the existence of either the “monovirulent 1 and doubly virulent” equilibrium or the “monovirulent 1 and monovirulent 2” would mean the “monovirulent 1” equilibrium is unstable.

Monovirulent 2 equilibrium The stability conditions of the “monovirulent 2” equilibrium $(0, y_2, 0, 0, m_1, 0)$ are the same as those of the “monovirulent 1” equilibrium $(y_1, 0, 0, 0, 0, m_2)$, up to the permutation of subscripts 1 and 2, plus the substitution of p with $1 - p$ (since $p_1 = 1 - p$ and $p_2 = p$).

Therefore, the “monovirulent 2” equilibrium is stable if and only if

$$\rho > \max(\hat{\rho}_2, \check{\rho}_2),$$

with $\hat{\rho}_2$ as defined in equation (11), and

$$\check{\rho}_2 := \frac{(R_2 p + v - 1)(R_1(1 - p) - 1)}{R_1(1 - p)(R_2 p - 1)}. \quad (18)$$

Doubly virulent equilibrium The Jacobian matrix evaluated around the “doubly virulent” equilibrium, i.e., $(0, 0, z_1, z_2, 0, 0)$, is :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{R_1(1-p)-R_3}{R_3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{R_2 p - R_3}{R_3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 - R_3 & 0 & 1 - p - R_3 & 1 - p & -(R_3 - 1)\rho & 0 \\ 0 & 1 - R_3 & p & p - R_3 & 0 & -(R_3 - 1)p \\ 0 & \frac{R_2(1-p)}{R_3} & 0 & 0 & (R_3 - 1)\rho - R_3 - v + 1 & 0 \\ \frac{R_1 p}{R_3} & 0 & 0 & 0 & 0 & (R_3 - 1)\rho - R_3 - v + 1 \end{pmatrix}. \quad (19)$$

Its eigenvalues are :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -R_3 < 0, \\ \lambda_2 &= 1 - R_3, \\ \lambda_3 &= \frac{R_2 p - R_3}{R_3}, \\ \lambda_4 &= \frac{R_1(1-p) - R_3}{R_3}, \\ \lambda_5 &= 1 - R_3(1 - \rho) - v - \rho < 0, \\ \lambda_6 &= 1 - R_3(1 - \rho) - v - \rho < 0. \end{aligned}$$

The $\lambda_2 < 0$ stability condition is simply the positivity condition of this equilibrium, i.e. $R_3 > 1$. Therefore, the doubly virulent equilibrium is locally asymptotically stable if and only if

$$R_3 > R_2 p, \quad R_3 > R_1(1 - p).$$

The last two conditions imply the nonexistence of “monovirulent and doubly virulent” equilibria, and are equivalent to $c_2 < p$ and $c_1 < 1 - p$, respectively. This can be equivalently expressed as $c_2 < p < 1 - c_1$. Therefore,

$$c_1 + c_2 < 1$$

is a necessary condition for the doubly virulent equilibrium to be stable.

#	Equilibrium	Positiveness conditions	Extra Stability conditions
1	$(0, 0, 0, 0, 0, 0)$	None	$R_1(1-p), R_2p, R_3 < 1$
2	$(y_1, 0, 0, 0, 0, m_2)$	$R_1(1-p) > 1$	$\rho > \hat{\rho}_1, \check{\rho}_1$
3	$(0, y_2, 0, 0, m_1, 0)$	$R_2p > 1$	$\rho > \hat{\rho}_2, \check{\rho}_2$
4	$(0, 0, z_1, z_2, 0, 0)$	$R_3 > 1$	$R_3 > R_1(1-p), R_2p$
5	$(y_1, 0, z_1, z_2, 0, m_2)$	$R_1(1-p) > R_3 > 1$ and $\rho < \hat{\rho}_1$?
6	$(0, y_2, z_1, z_2, m_1, 0)$	$R_2p > R_3 > 1$ and $\rho < \hat{\rho}_2$?
7	$(y_1, y_2, 0, 0, m_1, m_2)$	$R_1(1-p), R_2p > 1$ (!)	?

TABLE 11 – Summary of the equilibria and their stability in the general model (6). All conditions are necessary and sufficient conditions except those marked with an exclamation mark, which are only sufficient conditions in general. The expressions of $\hat{\rho}_1$ and $\hat{\rho}_2$ are given by (9) and (11), respectively. The exclamation mark means that we have no explicit conditions in the general model.

Synthesis

Table 11 summarizes the equilibria, their positiveness, and their stability.

We were not able to derive explicit stability conditions for the “monovirulent i and doubly virulent” equilibria ($i = 1, 2$), and the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium.

In the following section, we explore whether we can get explicit stability conditions for these equilibria in the special case $\rho = 0$ (priming-less model).

4.7.2 Priming-less model

In this section, we focus on the priming-less special case, in which $\rho = 0$. Model (6) simplifies as

$$\begin{aligned}
 y_1' &= R_1 y_1 (1 - p - y_1 - z_1) - y_1, \\
 y_2' &= R_2 y_2 (p - y_2 - z_2) - y_2, \\
 z_1' &= R_3 (z_1 + z_2) (1 - p - y_1 - z_1) - z_1, \\
 z_2' &= R_3 (z_1 + z_2) (p - y_2 - z_2) - z_2,
 \end{aligned} \tag{20}$$

since m_1 and m_2 are not involved in these equations.

The system is cooperative

The Jacobian matrix of the priming-less model is :

$$J = \begin{pmatrix} R_1(1-p-2y_1-z_1)-1 & 0 & -R_1y_1 & 0 \\ 0 & R_2(p-2y_2-z_2)-1 & 0 & -R_2y_2 \\ -R_3(z_1+z_2) & 0 & R_3(1-p-y_1-2z_1-z_2)-1 & R_3(1-p-y_1-z_1) \\ 0 & -R_3(z_1+z_2) & R_3(p-y_2-z_2) & R_3(p-y_2-z_1-2z_2)-1 \end{pmatrix}.$$

It has the following sign structure, where the asterisk means “any sign” :

$$J = \begin{pmatrix} * & 0 & - & 0 \\ 0 & * & 0 & - \\ - & 0 & * & + \\ 0 & - & + & * \end{pmatrix}$$

Since diagonal blocks have non-negative off-diagonal entries, and off-diagonal blocks have non-positive entries, the system is cooperative (Smith, 2008).

A cooperative system has the following feature : for almost all initial conditions, its solution converges to an equilibrium (Hirsch, 1989). As a corollary, there is no attractive periodic orbit.

Stability of equilibria

In this section, we focus on the three equilibria for which we have no stability conditions in the general case (Table 11). We have no explicit stability conditions for the “monovirulent i and doubly virulent” equilibria ($i = 1, 2$). Therefore, we focus on the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium.

The Jacobian matrix evaluated around the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium, that is $(y_1, y_2, 0, 0, m_1, m_2)$, is :

$$J = \begin{pmatrix} 1 - R_1(1-p) & 0 & 1 - (1-p)R_1 & 0 \\ 0 & 1 - pR_2 & 0 & 1 - pR_2 \\ 0 & 0 & \frac{R_3}{R_1} - 1 & \frac{R_3}{R_1} \\ 0 & 0 & \frac{R_3}{R_2} & \frac{R_3}{R_2} - 1 \end{pmatrix}.$$

Its eigenvalues are :

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -1 < 0, \\ \lambda_2 &= 1 - pR_2, \\ \lambda_3 &= 1 - R_1(1 - p), \\ \lambda_4 &= \frac{R_2R_3 + R_3R_1 - R_2R_1}{R_1R_2}.\end{aligned}$$

The conditions of stability of the monovirulent pathogen genotypes equilibrium are

$$pR_2 > 1, \quad R_1(1 - p) > 1, \quad \text{and} \quad R_3 < \frac{R_1R_2}{R_1 + R_2}. \quad (21)$$

The third condition is equivalent to

$$c_1 + c_2 > 1. \quad (22)$$

4.7.3 Bifurcation diagrams

As the analytical analysis is incomplete (see Table 11), this section is supported by an on-line interactive interface that numerically computes equilibria and their stability, and allows the user to test their own parameter sets : https://share.streamlit.io/paulineclin/2_resistants_priming_model/main/app_chap3.py.

Priming-less model ($\rho = 0$)

Figure 30 shows bifurcation diagrams for the priming-less model ($\rho = 0$). We temporarily assume $c_1 = c_2$ for simplicity. Inequality (22) thus is equivalent to $c > 0.5$, meaning that the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium is stable, and is otherwise ($c < 0.5$) unstable. Therefore, two cases are to be distinguished : $c > 0.5$ and $c < 0.5$.

- If $c < 0.5$, a two-dimensional bifurcation diagram in the plane (p, R) shows that all equilibria but the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibrium can be stable, depending on parameter values. There is no multi-stability for the parameter set considered, meaning that the stable equilibrium attracts all the trajectories (since the priming-less system is cooperative). In particular, the “monovirulent and doubly virulent” equilibria can be stable, meaning that coexistence of monovirulent and doubly virulent pathogens is possible in this model.

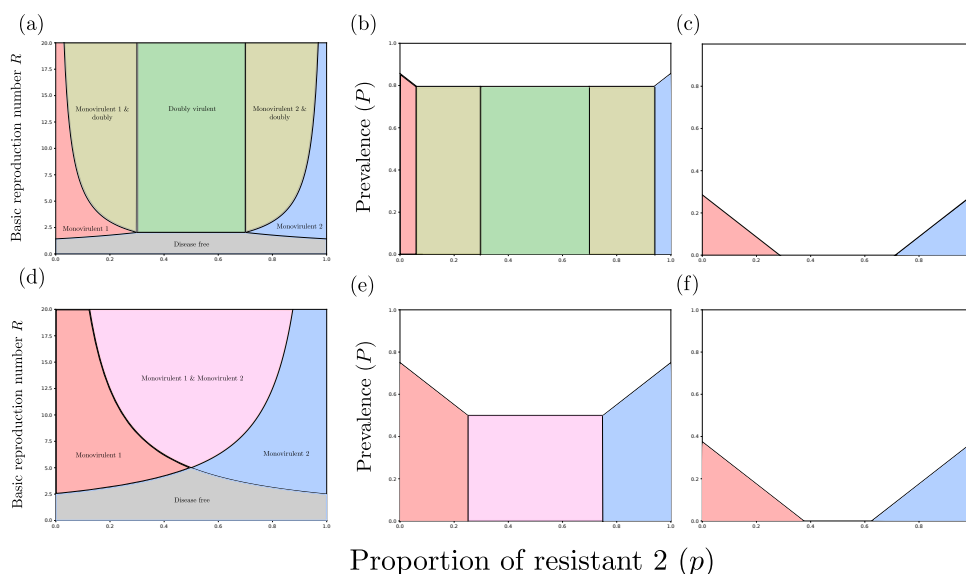


FIGURE 30 – Bifurcation diagrams from the priming-less ($\rho = 0$) model (20), taking $c_1 = c_2$. The first row, in which $c = 0.3$, illustrates the case $c < 0.5$. In panels B and C, $R = 10$ and $R = 2$, respectively. The second row, in which $c = 0.6$, illustrates the case $c > 0.5$. In panels E and F, $R = 10$ and $R = 4$, respectively.

- Otherwise ($c > 0.5$), only four equilibria can be stable for the parameter set considered: the disease-free, the “monovirulent 1”, the “monovirulent 2”, and the “monovirulent 1 and monovirulent 2” equilibria. The coexistence of monovirulent and doubly virulent pathogens does not occur in this case.

In both cases ($c < 0.5$ and $c > 0.5$), the prevalence can be minimized by taking $p = 0.5$, meaning that the optimal free ratio of disease-resistant plants is balanced.

Full-priming model ($\rho = 1$)

Figure 31 shows bifurcation diagrams analogous to Fig. 30 ($\rho = 0$) for the full-priming ($\rho = 1$) model. We temporarily assume $c_1 = c_2$ for simplicity. Two cases are distinguished: $c > 0.5$ and $c < 0.5$.

- If $c < 0.5$, four equilibria can be stable, depending on parameter values: the disease-free, “monovirulent 1”, “monovirulent 2”, and “doubly virulent” equilibria. Monovirulent and doubly virulent pathogens can no longer coexist, as compared to Fig. 30 ($\rho = 0$). Moreover, the prevalence can be minimized by taking $p \neq 0.5$ (i.e. $p = 0.5$ may be sub-optimal), meaning that the optimal ratio of disease-resistant plants may be imbalanced.
- If $c > 0.5$, three equilibria can be stable, depending on parameter values: the disease-

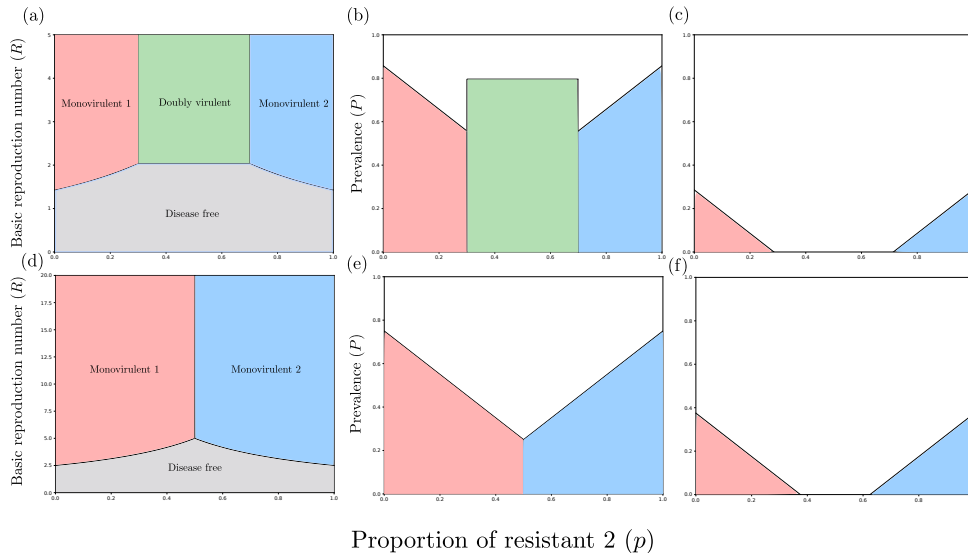


FIGURE 31 – Bifurcation diagrams from the full-priming ($\rho = 1$) model, taking $c_1 = c_2$, and $v = 1$. The first row, in which $c = 0.3$, illustrates the case $c < 0.5$. In panels B and C, $R = 10$ and $R = 2$, respectively. The second row, in which $c = 0.6$, illustrates the case $c > 0.5$. In panels E and F, $R = 10$ and $R = 2$, respectively.

free, “monovirulent 1”, and “monovirulent 2” equilibria. The monovirulent pathogens can no longer coexist, as compared to Fig. 30 ($\rho = 0$).

Intermediate priming ($\rho \in (0, 1)$)

- Symmetric case ($c_1 = c_2$)

Figure 32 shows bifurcation diagrams analogous to Fig. 30 ($\rho = 0$) and 31 ($\rho = 1$) for intermediate priming ($\rho \in (0, 1)$).

- Asymmetric case ($c_1 \neq c_2$)

Figure 33 shows bifurcation diagrams analogous to Fig. 32 ($c_1 = c_2$) in the asymmetric case $c_1 \neq c_2$. This asymmetry leads to the existence of a unique optimal ratio of resistant plants that is imbalanced.

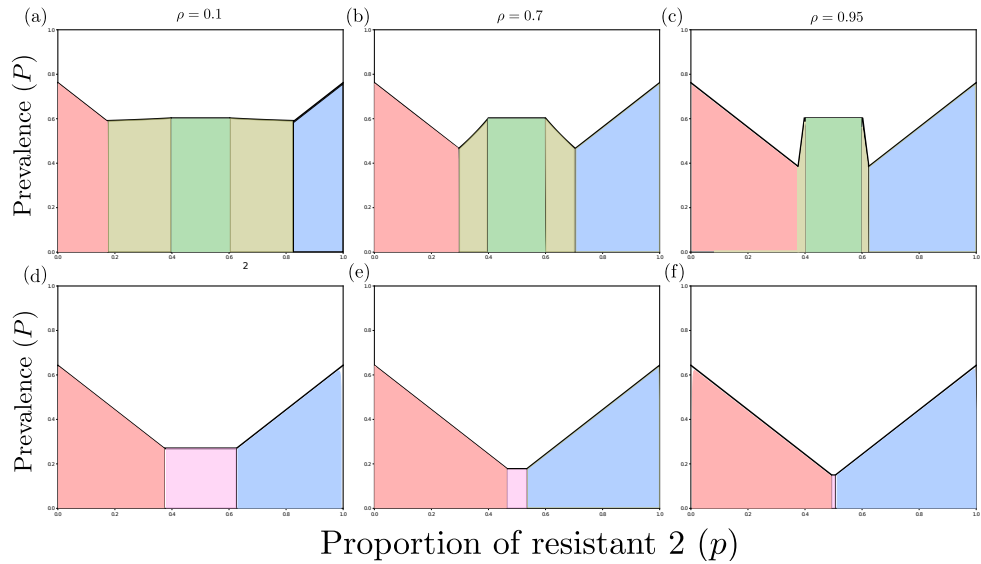


FIGURE 32 – Bifurcation diagrams for the general model (6) with different priming effect values ($\rho = 0.1, 0.7$, and 0.95), taking $c_1 = c_2$. The first row, in which $c = 0.4$, illustrates the case $c < 0.5$. The second row, in which $c = 0.6$, illustrates the case $c > 0.5$. Other parameter values are $R = 7$ and $\nu = 1$.

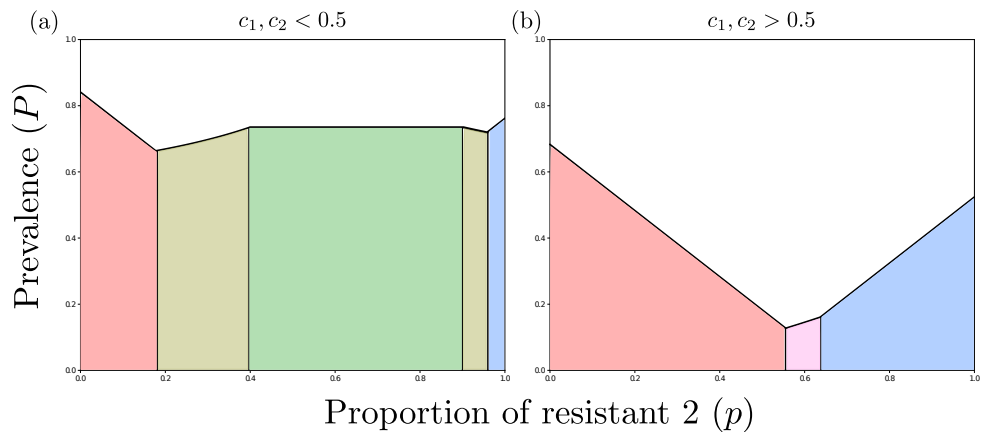


FIGURE 33 – Prevalence of the disease as a function of the proportion of resistant variety 2 in the mixture, for $c_1 = 0.1$ and $c_2 = 0.4$ (panel A), and $c_1 = 0.55$ and $c_2 = 0.7$ (panel B). Other parameter values are $R = 7$, $\rho = 0.5$ and $\nu = 1$.

DISCUSSION

5.1 Synthèse

Ma thèse analyse le lien entre *priming* immunitaire et gestion durable des résistances des plantes. Plus précisément, je me suis intéressée au mécanisme de protection croisée induit par le *priming* pour expliquer l'efficacité observée des mélanges variétaux sur le contrôle des maladies. L'objectif était de comprendre comment le *priming* pouvait agir sur la dynamique épidémiologique ainsi que sur l'évolution de la virulence des agents pathogènes et s'il accentuait les effets d'autres mécanismes écologiques (tels que l'effet dilution ou la compétition) impliqués au sein des mélanges variétaux.

Le *priming* étant un mécanisme jusqu'ici largement absent des modèles mathématiques consacrés aux mélanges variétaux, il était important de commencer par développer une approche et des modèles simples pour comprendre ses implications épidémiologiques et évolutives. J'ai développé trois modèles construits sur les hypothèses suivantes : (i) absence de saisonnalité (les hôtes sont présents tout l'année), (ii) absence d'évènements aléatoires, (iii) mélange spatialement homogène des hôtes dans la parcelle. Les modèles ont été volontairement simplifiés pour en faire une analyse mathématique la plus complète possible et en déduire des conclusions génériques. Plus précisément, ces modèles génériques (applicables à différents pathosystèmes) ont permis de mettre en évidence des mécanismes généraux permettant d'expliquer l'efficacité observée des mélanges variétaux contre les maladies. Plus précisément, ils ont permis d'identifier le rôle du *priming* dans la dynamique épidémique. Les différences entre les modèles sont résumées dans la table 12.

	Variétés	Dimensions	Proportion	Génotype pathogène	Coût de virulence
Modèle 1	sensible vs résistante	4	variable	1 virulence	1 coût
Modèle 2	n résistantes	$n + 1$	fixe	n virulences cumulables	n coûts indifférenciés
Modèle 3	2 résistantes	6	variable	2 virulence cumulables	2 coûts différenciés

TABLE 12 – Résumé des différences entre les modèles.

Le premier modèle considère un mélange composé d'une variété sensible et d'une variété résistante exposées à des génotypes pathogènes virulent et avirulent. Le *priming* fait apparaître une proportion optimale d'hôtes résistants pour minimiser la prévalence de la maladie. Cela met en évidence l'importance de la protection croisée induite par le *priming*

dans le contrôle des maladies. De plus, le mélange optimal prévient l'émergence du génotype virulent.

Le second modèle considère un mélange composé de n variétés résistantes présentes en proportions égales dans le mélange. Les génotypes pathogènes sont capables de contourner un nombre plus ou moins important de résistances. Le modèle montre qu'il est possible de prévenir une épidémie si l'on dispose d'une diversité génétique chez l'hôte permettant de combiner un nombre suffisamment grand de résistances différentes dans le mélange. Le *priming* amplifie les bénéfices de cette diversité en réduisant le nombre de variétés à utiliser pour rester sous un seuil de prévalence acceptable.

Le troisième modèle considère un mélange de deux variétés résistantes en proportions variables. Elles sont exposées à une population de génotypes pathogènes capables d'infecter l'une ou l'autre des résistances ou les deux. Le *priming* fait une nouvelle fois apparaître une proportion optimale d'hôtes résistants pour minimiser la prévalence de la maladie. Le modèle permet d'étudier l'impact du choix des proportions des variétés résistantes sur la dynamique épidémiologique. Il montre quelle variété introduire en plus faible proportion en fonction du coût pour l'agent pathogène à la contourner. Dans le cas où les coûts de virulence sont égaux, les deux variétés résistantes sont équivalentes et la prévalence est minimisée si l'une ou l'autre des deux variétés est présente en plus faible proportion. Lorsque les coûts de virulence sont distincts et pas trop élevés, la variété la moins coûteuse à contourner pour l'agent pathogène est celle qui devrait figurer en plus grande proportion dans le mélange. Ce résultat est un peu contre-intuitif. Cependant, si l'une des deux variétés résistantes n'implique pas de coût de virulence pour l'agent pathogène correspondant, la variété résistante s'apparente à une variété sensible et les résultats obtenus sont comparables à ceux du chapitre 2.

5.2 Effet de la saisonnalité

Je considère dans mes modèles que les hôtes sont plantés et récoltés de manière continue dans le temps. Ils sont présents tout au long de l'année, ce qui s'apparente à des cultures pérennes en milieu tropical (Madden et al., 2007). La saisonnalité liée aux conditions climatiques a été ignorée par souci de simplicité. Cependant, dans les milieux tempérés, les récoltes et les plantations sont généralement dépendantes des saisons. Des périodes de présence et d'absence d'hôtes se succèdent, en particulier pour des cultures annuelles. Le pas-

sage d'une période à une autre est un évènement abrupt pour les agents pathogènes, qui impacte possiblement leur dynamique épidémiologique et évolutive (Shaw, 1994).

Une manière d'étudier l'effet de la saisonnalité dans les mélanges variétaux est d'utiliser des modèles épidémiologiques combinant des dynamiques continues et discrètes pour représenter les changements de saisons (van den Berg et al., 2011). Sur la base d'un modèle saisonnier développé par (Hamelin et al., 2011; Mailleret et al., 2012), nous avons, dans une étude complémentaire à laquelle j'ai participé, ajouté l'aspect saisonnalité au modèle 7 pour étudier son effet sur les résultats obtenus (Soto et al., 2021). Cette étude est le résultat d'un travail de stage et de fin d'étude d'ingénieur.

Dans ce nouveau modèle, la saisonnalité donne des épidémies cycliques, dont la durée dépend de celle de la saison. Contrairement au modèle sans saisonnalité, les épidémies ne durent pas suffisamment longtemps pour que le modèle puisse capter leur dynamique à l'équilibre. Des simulations numériques sont donc utilisées pour mesurer l'évolution de l'épidémie pendant la saison, c'est-à-dire pendant la phase transitoire du modèle.

Le modèle saisonnier considère une période d'absence et de présence des hôtes et il distingue deux types d'infections : les infection primaire et les infection secondaire. Les infections primaires sont générées par un inoculum primaire (quantité d'agent pathogène ayant survécu en l'absence d'hôte) du génotype avirulent, P_a , et virulent, P_v . Les infections secondaires sont générées par les hôtes infectés (infections plante-plante) (Figure 34).

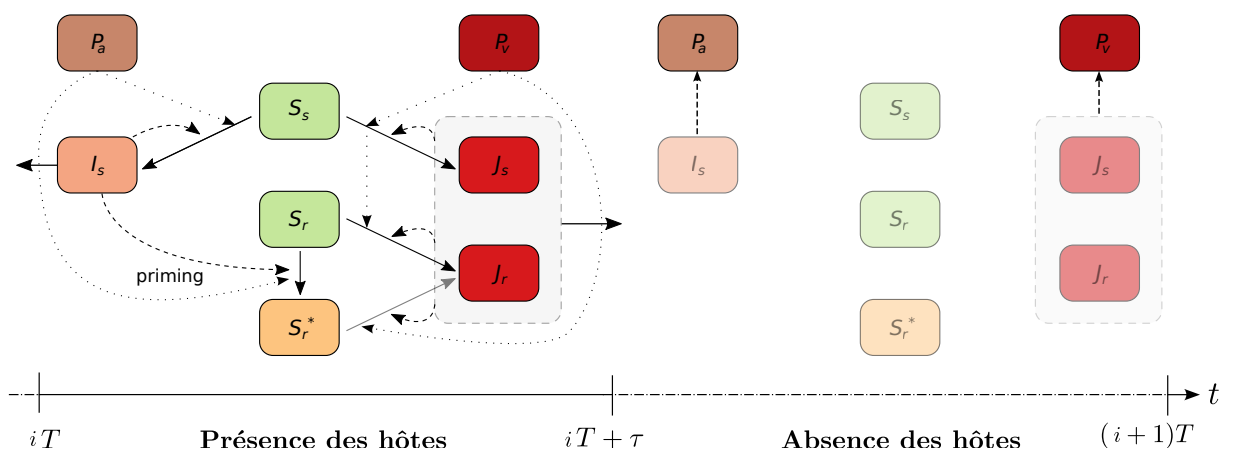


FIGURE 34 – Schéma épidémiologique du modèle avec saisonnalité. Les flèches en pointillé représentent les infections primaires par les inoculum primaires. Les flèches en tiret représentent les infections secondaires (plante à plante). La droite horizontale représente le temps t , T est la durée d'une saison (présence puis absence d'hôtes), i est un entier qui représente le nombre de périodes, $\tau < T$ est la durée de la période de présence des hôtes. Dans un souci de lisibilité, les paramètres ne sont pas représentés sur la figure.

Lors de la transition entre la présence et l'absence des hôtes, $t = iT + \tau$ (après la récolte), les agents pathogènes présents sur les hôtes infectés deviennent des formes de survie (Madden and Van Den Bosch, 2002), P_a pour le génotype avirulent et P_v pour le génotype virulent. Elles se forment à partir des hôtes infectés à un taux $\pi > 0$. Au cours de la période d'absence des hôtes, les formes de survie s'épuisent avec un taux de mortalité $\nu > 0$. Pendant la période de présence des hôtes, ces formes de survie correspondent à des inoculums primaires et s'épuisent à un taux Λ . Ces inoculums primaires P_a et P_v vont initier les infections et l'épidémie à chaque nouvelle période de présence des hôtes en générant des infections primaires avec un taux de transmission $\Omega > 0$ pour le génotype avirulent et $(1 - c_1)\Omega > 0$ pour le génotype virulent. Les infections secondaires, générées par les hôtes infectés, se transmettent à un taux β pour le génotype avirulent et à un taux $(1 - c_1)\beta$ pour le génotype virulent. Un coût de virulence $0 < c_1 < 1$ réduit le taux de transmission du génotype virulent. Les formes de survies du génotype virulent subissent aussi un coût de virulence $0 < c_2 < 1$ quand elles sont produites. Au cours de l'épidémie, les plantes infectées peuvent être retirées par le producteur à un taux d'arrachement δ .

Le modèle saisonnier est constitué de quatre sous-modèles. Un premier pour la période de présence des hôtes :

$$\begin{aligned}
\dot{P}_a &= -\Lambda P_a, \\
\dot{P}_v &= -\Lambda P_v, \\
\dot{S}_s &= -\Omega P_a S_s - (1 - c_1)\Omega P_v S_s - \beta I_s S_s - (1 - c_1)\beta (J_s + J_r) S_s, \\
\dot{S}_r &= -\Omega P_a S_r - (1 - c_1)\Omega P_v S_r - \beta I_s S_r - (1 - c_1)\beta (J_s + J_r) S_r + \gamma S_r^*, \\
\dot{I}_s &= \underbrace{\Omega P_a S_s}_{\text{infections primaires}} + \underbrace{\beta I_s S_s}_{\text{infections secondaires}} - \delta I_s, \\
\dot{S}_r^* &= \Omega P_a S_r - (1 - \rho)(1 - c_1)\Omega P_v S_r^* + \beta I_s S_r - (1 - \rho)(1 - c_1)\beta (J_s + J_r) S_r^* - \gamma S_r^*, \\
\dot{J}_s &= \underbrace{(1 - c_1)\Omega P_v S_s}_{\text{infections primaires}} + \underbrace{(1 - c_1)\beta (J_s + J_r) S_s}_{\text{infections secondaires}} - \delta J_s, \\
\dot{J}_r &= \underbrace{(1 - c_1)\Omega P_v S_r + (1 - \rho)(1 - c_1)\Omega P_v S_r^*}_{\text{infections primaires}} + \underbrace{(1 - c_1)\beta (J_s + J_r) S_r + (1 - \rho)(1 - c_1)\beta (J_s + J_r) S_r^*}_{\text{infections secondaires}} - \delta J_r.
\end{aligned} \tag{1}$$

Un second pour la transition entre la présence et l'absence des hôtes, où + indique que les formes de survie ont été produites :

$$\begin{aligned}
P_a(iT + \tau^+) &= \pi I_s(iT + \tau), \\
P_v(iT + \tau^+) &= (1 - c_2)\pi (J_s(iT + \tau) + J_r(iT + \tau)).
\end{aligned} \tag{2}$$

Un troisième pour représenter la perte des formes de survie en l'absence des hôtes :

$$\begin{aligned}\dot{P}_a &= -\mu P_a, \\ \dot{P}_v &= -\mu P_v.\end{aligned}\tag{3}$$

Et un quatrième pour représenter le début d'une nouvelle saison, $t = (k + 1)T$, où de nouveaux hôtes non infectés sont replantés :

$$S_s((i + 1)T) = (1 - p)N, S_r((i + 1)T) = pN.\tag{4}$$

Ce modèle a permis d'étudier les capacités d'invasion des deux génotypes pathogènes (avirulent et virulent) et de montrer une nouvelle fois que les génotypes peuvent s'exclure ou coexister. Plus précisément, une analyse d'invasion mutuelle menée de façon numérique permet de produire la figure 35a. Dans la zone de coexistence, le génotype avirulent peut envahir le génotype virulent et réciproquement. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la figure 10 du chapitre 2 et montrent que ces derniers sont robustes à la saisonnalité.

Toutefois, la zone de coexistence semble plus étendue et celle du génotype virulent réduite par rapport aux résultats du chapitre 2, en raison du coût de virulence qui affecte les formes de survie du génotype virulent. La condition d'invasion n'est plus linéaire (condition différente de $p = c$) et cela se répercute sur la prévalence de la maladie. En effet, sur la figure 35, la prévalence augmente plus rapidement dans la zone de coexistence que dans le chapitre 2. Dans le cas où les formes de survie du génotype virulent sont les seules à subir un coût de virulence ($c_1 = 0$ et $c_2 > 0$), la zone d'invasion du génotype virulent s'agrandit considérablement et fait disparaître la zone d'extinction de l'épidémie. Cela signifie que le coût sur les taux de transmission des infections primaires et secondaire réduit la fitness et freine l'invasion du génotype virulent plus fortement que le coût sur les formes de survie. De plus, contrairement aux résultats des modèles présentés dans ma thèse, la prévalence de la maladie est plus faible pour une culture pure d'hôtes sensibles que pour une culture pure d'hôtes résistants. Ce résultat est dû au paramètre d'arrachement des hôtes infectés qui modifie la prévalence. Celle-ci ne correspond plus à la proportion exacte d'infections au cours de l'épidémie et devient une mesure de la santé de la culture. Il y a donc une perte d'information sur les dégâts causés par la maladie. La prévalence devrait être redéfinie, comme par exemple, la somme des hôtes infectés et des hôtes arrachés ou une mesure des hôtes sains pour être

comparable à celle du modèle 7.

Il serait intéressant de tester les effets du priming et de la saisonnalité dans d'autres stratégies de contrôles. Dans le cas des rotations de cultures, l'alternance de cultures pures de variétés sensibles et résistantes devrait impacter les formes de survies des génotypes avirulent et virulent. Débuter une rotation avec la variété sensible pourrait créer un réservoir conséquent de formes de survie du génotype avirulent car peu d'infections par le génotype virulent devraient avoir lieu en raison du coût de virulence qui le rend moins compétitif (voir figure 35). Par conséquent, à la saison suivante, la culture pure de la variété résistante serait fortement exposée au génotype avirulent qui déclencherait du priming et diminuerait la prévalence de la maladie. Les pressions de sélection sur le génotype virulent que pourrait exercer cette stratégie ne sont pas évidentes.

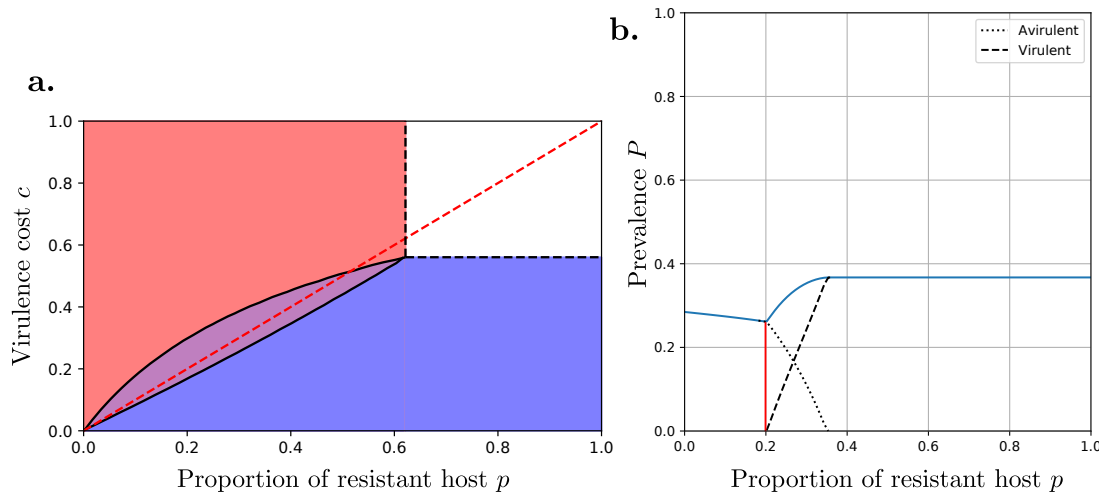


FIGURE 35 – Résultats du modèle avec saisonnalité **(a)** dans l'espace des paramètres (p, c) et **(b)** pour la prévalence P en fonction de la proportion d'hôtes résistants p . Les coûts de virulence pour la transmission du génotype virulent et pour les formes de survies sont égaux ($c_1 = c_2$). Sur le graphique **(a)**, la droite en pointillé rouge représente la droite $p = c$ présente dans les résultats du modèle sans saisonnalité (chapitre 2). La zone rose représente la zone d'invasion du génotype avirulent. La zone bleu représente la zone d'invasion du génotype virulent. La zone violette représente la zone de coexistence des génotypes. La zone blanche représente la zone d'extinction de la maladie. Sur le graphique **(b)**, la droite verticale rouge indique le minimum de prévalence et la proportion optimal d'hôtes résistants pour l'atteindre.

Paramètre	Définition	Note
β	taux de transmission du pathogène	
p	proportion d'hôtes résistant dans le mélange	$p \in [0, 1]$
π	taux de conversion des plantes infectées en inoculum primaire	
Λ	taux d'épuisement de l'inoculum primaire	
Ω	taux d'infection primaire	
R_0	nombre de reproduction de base	$R_0 > 1$
P	prévalence à l'équilibre	$P \in [0, 1]$
c_1	coût de virulence sur les infections primaires et secondaires	$c_1 \in [0, 1]$
c_2	coût de virulence sur les productions des formes de survie	$c_2 \in [0, 1]$
μ	taux de mortalité de l'inoculum primaire	
δ	taux d'arrachement des plantes infectées	
γ	perte de l'effet du <i>priming</i>	
ρ	efficacité du <i>priming</i>	$\rho \in [0, 1]$
τ	durée d'une période de présence d'hôtes	
T	durée de l'année	
Variable	Définition	
P_a	inoculum primaire du génotype avirulent	
P_v	inoculum primaire du génotype virulent	
S_s	densité des hôtes sains sensibles	
S_r	densité des hôtes sains résistants	
S_r^*	densité des hôtes sains résistants "primés"	
I_s	densité des hôtes sensibles infectés par le génotype avirulent	
J_s	densité des hôtes sensibles infectés par le génotype virulent	
J_R	densité des hôtes résistants infectés par le génotype virulent	

TABLE 13 – Variables et paramètres du modèle saisonnier

5.3 Émergence évolutive des agents pathogènes dans les mélanges variétaux

Après avoir montré l'effet combiné de la diversité génétique dans le mélange et du *priming* sur la dynamique et la prévalence de la maladie, je me suis demandée comment la composition d'un mélange variétal et l'évolution impactent la probabilité d'émergence d'un agent pathogène initialement avirulent. Dans le but d'améliorer la durabilité des résistances sélectionnées, il semble pertinent d'identifier les environnements défavorables à l'émergence de nouveaux agents pathogènes.

Le formalisme utilisé pour étudier cette problématique est différent de celui utilisé dans le corps de ma thèse. Les modèles épidémiologiques étudiés dans ma thèse, formulés sous forme d'équations différentielles ordinaires, supposent implicitement que la taille de la population pathogène est grande. Cela permet de négliger le caractère aléatoire des événements (infections, récoltes, *etc.*), qu'on appelle stochasticité démographique. Calculer la probabilité d'émergence d'un agent pathogène au début d'une épidémie suppose de travailler avec une population pathogène de petite taille, dans laquelle la stochasticité démographique ne peut être négligée. Nous allons donc modéliser explicitement les événements aléatoires.

Cette problématique a été étudiée par [Chabas et al. \(2018\)](#) avec un modèle théorique permettant de mesurer l'effet de l'hétérogénéité des hôtes (génotypes sensible et résistants) sur l'émergence évolutive d'un agent pathogène initialement sauvage (l'analogue d'un génotype avirulent). L'émergence évolutive correspond à la différence entre la probabilité d'émergence d'un agent pathogène sauvage avec et sans mutations adaptatives, au début d'une épidémie. Plus précisément, l'émergence évolutive est une mesure du gain de probabilité d'émergence lorsque l'agent pathogène sauvage peut muter. L'agent pathogène sauvage peut acquérir des mutations lui permettant de contourner les résistances des hôtes, appelées mutations d'échappement. Ces mutations d'échappement sont l'équivalent de gènes de virulence dans mes modèles. En revanche, le modèle de [Chabas et al. \(2018\)](#) fait l'hypothèse que ces mutations d'échappement ne peuvent pas être perdues. Cette simplification se base sur l'étude d' [Alexander and Day \(2010\)](#) qui montrent un effet négligeable de la perte d'une mutation d'échappement sur l'émergence évolutive lorsque le taux de mutation est relativement faible. Comme dans mes modèles, [Chabas et al. \(2018\)](#) considèrent (i) un coût de *fitness* multiplicatif associé aux mutations d'échappement, (ii) un mélange composé d'hôtes sensibles et résistants, (iii) une proportion d'hôtes résistants contenant n génotypes résistants diffé-

rents, en proportions égales.

Chabas et al. (2018) présentent deux résultats. Premièrement, la probabilité d'émergence de l'agent pathogène sauvage décroît à mesure que la proportion d'hôtes résistances augmente. Cette diminution est plus rapide lorsque l'agent pathogène ne peut pas muter. L'émergence évolutive (délimitée par la zone grisée de la Figure 36) est maximisée lorsque la population hôte contient une proportion intermédiaire d'hôtes résistants. En effet, l'émergence évolutive suppose que la fraction de résistants soit à la fois suffisamment grande pour qu'il y ait une pression de sélection sur la mutation d'échappement, et suffisamment faible pour que l'extinction de la population pathogène sauvage (avirulente) ne soit pas trop rapide. Deuxièmement, lorsque la proportion d'hôtes résistants est composée de plusieurs génotypes, la probabilité d'émergence de l'agent pathogène sauvage diminue d'autant plus fortement que le nombre de génotypes résistants augmente. Ce résultat peut sembler surprenant car la probabilité d'acquérir une nouvelle mutation d'échappement augmente avec la diversité génétique des hôtes résistants. Cependant, chaque mutation d'échappement confère un avantage évolutif plus faible puisque la fraction pouvant être infectée est réduite et qu'un coût est associé à cette mutation. De manière similaire au chapitre 3, la diversité génétique des hôtes (nombre de génotypes composés d'un seul gène majeur de résistance) contre-sélectionne les génotypes pathogènes avec un grand nombre de mutations d'échappement car ils sont moins compétitifs que ceux ayant moins de mutations d'échappement.

Pour prendre en compte la perte possible de mutations d'échappement, un travail collaboratif avec Vrushali Bokil (Oregon State University) et Linda Allen (Texas Tech University) est en cours. Le modèle proposé par (Chabas et al., 2018) a été généralisé sous la forme d'un modèle exprimé en termes d'équations différentielles ordinaires (EDO) et de processus de Markov en temps continu (CTMC). La perte de mutation d'échappement est appelée mutation *reverse*. Les détails du nouveau modèle et de l'ajout des mutations *reverse* se trouvent en annexe 5.7.

Le *priming* est absent de ce modèle, qui décrit la phase initiale de l'épidémie, quand le nombre d'individus infectés est faible, ce qui donne prise à la stochasticité démographique. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, au début de l'épidémie, le *priming* n'a aucun effet visible sur la dynamique d'invasion des agents pathogènes, car la probabilité qu'un génotype virulent entre en contact avec un hôte résistant "primé" (ayant déjà eu un contact avec un génotype avirulent) est négligeable.

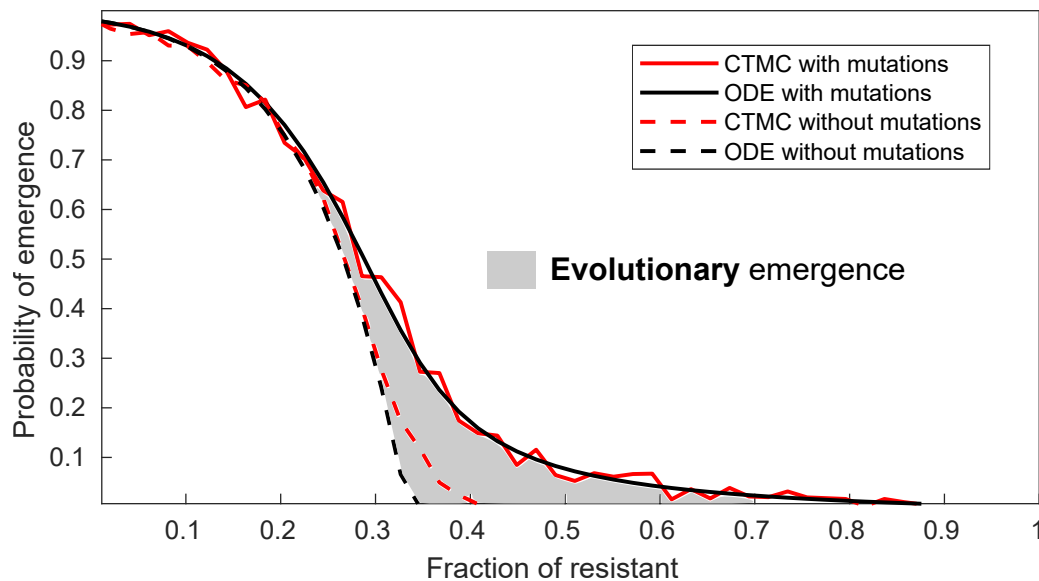


FIGURE 36 – Probabilité d’émergence d’un agent pathogène initialement sauvage en fonction de la fraction de résistant dans le mélange, pour $n = 1$ génotype hôte résistant. Les lignes en tiret correspondent au cas sans mutation ($\mu = \nu = 0$), et les lignes en trait plein correspondent au cas avec mutations ($\mu, \nu > 0$). Les lignes noires correspondent à la formulation EDO du modèle (voir Appendix). Les lignes rouges correspondent à la formulation CTMC du modèle (voir Appendix). Valeurs des paramètres : $b = 1.5$, $d = 1$, $V_0 = 10$, $c = 0.05$, $\mu = 0.01$ (dans le cas avec mutations) et $\nu = 0.01$.

L’effet des mutations *reverse* sur la probabilité d’émergence est sensible au nombre de reproduction de base, R_0 , et au coût de *fitness* de la mutation, c . Dans le cas où la proportion d’hôtes résistants ne contient qu’un seul génotype, les mutations *reverse* réduisent fortement la probabilité d’émergence si et seulement si $R_0(1 - c)$ (le nombre de reproduction de base du génotype capable d’infecter tous les hôtes dans le mélange) est proche de 1. Cela rejoint les résultats d’[Alexander and Day \(2010\)](#) qui ne considèrent qu’un seul type d’hôte (annexe 5.7).

Cependant, la figure 37 montre que si le nombre de génotypes résistants augmente ($n = 2$), les mutations *reverse* peuvent avoir un effet conséquent pour des valeurs de $R_0(1 - c)^2$ (le nombre de reproduction de base du génotype capable d’infecter tous les hôtes dans le mélange) non nécessairement proches de 1. Plus précisément, la Figure 37 présente les résultats du modèle lorsque la proportion d’hôtes résistants est constituée de deux génotypes résistants, avec $R_0(1 - c)^2 = 1.35$. Si le taux de mutation *reverse* est égal au taux de mutation d’échappement, les mutations *reverse* ont un effet négligeable sur la probabilité d’émergence. Si le taux de mutation *reverse* est supérieur au taux de mutation d’échappement, alors les mutations *reverse* peuvent avoir un effet non négligeable sur la probabilité d’émergence.

Ce modèle étudie la dynamique épidémiologique de l'agent pathogène à un stade précoce de l'épidémie. Les résultats ne sont donc pas transposables au modèle 7, dans lequel l'épidémie est déjà installée. De plus, bien que le modèle s'intéresse à un mélange d'hôtes sensibles et résistants, la population d'agent pathogène est initialement composée d'un seul génotype. Le seul mécanisme écologique qui agit sur la probabilité d'émergence de l'agent pathogène est donc l'effet de dilution, comme décrit dans mon introduction (section 1.7.1).

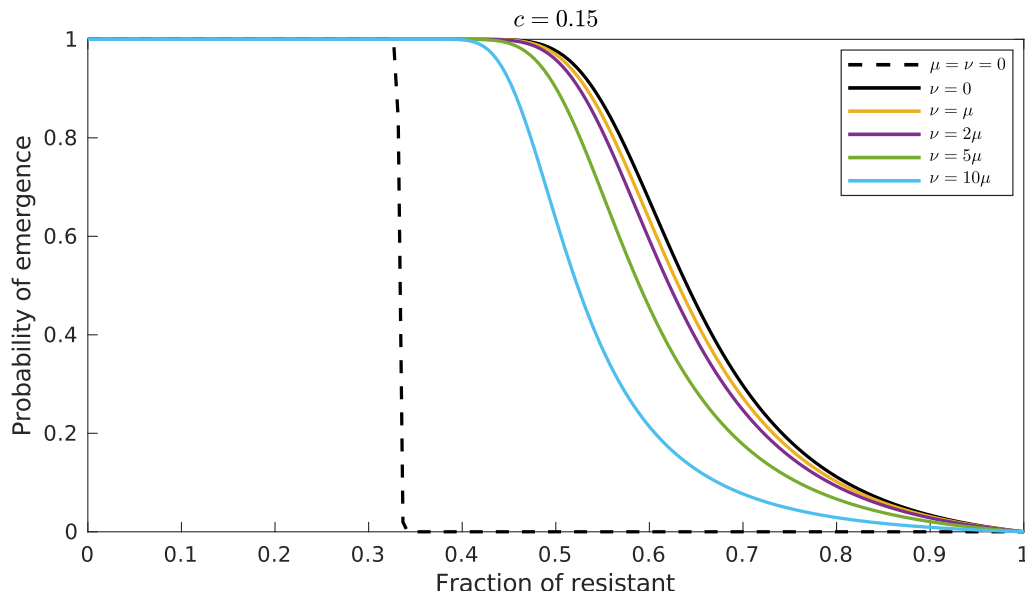


FIGURE 37 – Probabilité d'émergence d'un agent pathogène initialement sauvage en fonction de la fraction d'hôtes résistants dans le mélange, pour $n = 2$ génotypes résistants à partir du modèle EDO. La ligne en tiret correspond au cas sans mutation ($\mu = \nu = 0$). La ligne noire en trait plein correspond au cas avec mutation d'échappement uniquement ($\mu > 0$ et $\nu = 0$). Les lignes colorées en trait plein correspondent aux cas avec mutations d'échappement et *reverse* ($\mu, \nu > 0$). Valeurs des paramètres : $b = 1.5$, $d = 1$, $V_0 = 10^3$, $\mu = 0.01$ (si différent de zéro) et de la droite vers la gauche, $\nu = \mu, 2\mu, 5\mu, 10\mu$. Le coût de la mutation d'échappement ($c = 0.05$) est tel que le nombre de reproduction de base du génotype avec deux mutations d'échappement ($i = 2$) n'est pas particulièrement proche de 1 : $R_0(1 - c)^2 = b(1 - c)^2/d = 1.35$.

5.4 Effet de la structuration spatiale

Les modèles développés dans cette thèse considèrent une hétérogénéité d'hôtes à l'échelle de la parcelle et une répartition homogène des hôtes au sein du mélange. Cependant, l'hétérogénéité en hôtes peut être représentée à différentes échelles spatiales (au sein et/ou entre les parcelles) et avec des gradients plus ou moins fins (niveau d'agrégation d'un même génotype d'hôte) (Fahrig et al., 2011). Cette structuration spatiale, inter ou intra parcellaire, joue un rôle dans la dynamique épidémiologique et évolutive des agents pathogènes.

L'utilisation de rangs alternés a montré des effets bénéfiques dans plusieurs pathosystèmes, par exemple, dans le cas de la pyriculariose du riz en Chine (Zhu et al., 2000). Des modèles et des observations sur les infections de pomme de terre par *Phytophthora infestans* viennent appuyer l'utilisation des rangs alternés en montrant que structurer les parcelles en long rangs étroits peut s'avérer efficace sous certaines conditions météorologiques, dans le cas de résistances qualitative (Skelsey et al., 2010) et quantitative (Andriveau et al., 2003). L'orientation des rangs perpendiculairement au vent dominant permet de ralentir la dispersion des agents pathogènes.

Au sein d'une parcelle, une répartition homogène et aléatoire des variétés est, dans certains modèles, efficace pour ralentir la maladie (Sapoukhina et al., 2013). En pratique, des mélanges homogènes de variétés de sorgho offrent un meilleur contrôle des maladies fongiques qu'en alternant des rangs de ces deux mêmes variétés (Ngugi et al., 2001). Des résultats similaires ont été montrés pour la rouille du blé (Brophy and Mundt, 1991). En revanche, un mélange homogène pourrait être favorable au développement des génotypes super-virulents. Ils augmenteraient plus rapidement en fréquence car ils seraient plus compétitifs face aux autres génotypes pathogènes (Huang et al., 1994). L'agrégation d'hôtes d'une même variété pourrait prévenir l'apparition de génotypes super-virulents. Elle permettrait de former des habitats refuges dans lesquels différents génotypes pathogènes de virulence intermédiaire seraient favorisés, ce qui permettrait de maintenir un polymorphisme dans la population d'agents pathogènes (Thrall and Burdon, 2003). Les résultats du chapitre 3 nuancent ceux de Huang et al. (1994) et montrent que plus un génotype virulent cumule de gènes de virulence, plus sa fitness diminue dans le cas où le coût associé à la virulence est multiplicatif. Le super-virulent sera moins compétitif que les autres et contre-sélectionné. Toutefois, il serait pertinent d'ajouter une structuration spatiale dans les modèles présentés. Par exemple, l'alternance de rangs de variétés sensible et résistante pourrait affecter le taux de transmission des génotypes pathogènes. Les rangs d'hôtes résistants "primés" pourraient ainsi ralentir l'épidémie en la contenant dans une zone restreinte de la culture. L'efficacité observée des mélanges variétaux avec une répartition des hôtes homogène pourrait être accentuée avec une répartition en rang.

L'hétérogénéité peut s'étendre à l'échelle du paysage. Une mosaïque paysagère correspond à un ensemble de parcelles différentes contenant chacune une variété en culture pure. L'agrégation des génotypes hôtes dans le paysage peut également influencer les dynamiques épidémiques. La connectivité entre les différentes parcelles peut être plus ou moins impor-

tante et influencer la dynamique épidémique en fonction de la capacité de dispersion des agents pathogènes (Papaïx et al., 2014). De manière similaire aux mélanges variétaux, les mosaïques impliquent des mécanismes écologiques absents des paysages uniformes (Mundt, 2002), tel que l'effet de dilution (Fabre et al., 2015; Papaïx et al., 2018), et sont efficaces sous des conditions épidémiologiques et évolutives spécifiques (Djidjou-Demasse et al., 2017). Par exemple, une utilisation parcimonieuse des résistances prévient l'évolution des agents pathogènes et améliore le contrôle de maladie et la durabilité des résistances (Papaïx et al., 2018).

Les résultats présentés dans cette thèse ne peuvent pas être interprétés à l'échelle des mosaïques paysagères, que ce soit pour une mosaïque composée de cultures pures de variétés sensible et résistante ou d'un ensemble de gènes de résistance distincts. En effet, en prenant l'exemple du mélange de variétés sensible et résistante, les résultats montrent qu'une culture pure de la variété sensible sélectionne le génotype avirulent tandis qu'une culture pure de la variété résistante sélectionne le génotype virulent. Cela signifie qu'au cours de l'épidémie, les cultures pures vont isoler les génotypes pathogènes et que peu de priming sera induit à l'échelle de la parcelle. Toutefois, il serait pertinent de tenir compte de cette dimension spatiale car une répartition homogène des parcelles pourrait augmenter la connectivité entre les parcelles. En effet, Papaïx et al. (2014) montrent que mélanger des parcelles de variétés sensible et résistante diminue la connectivité entre parcelles d'une même variété mais augmente la connectivité entre parcelles de variétés sensible et résistante. Ainsi, les hôtes résistants seraient exposés au génotype avirulent provenant des hôtes sensibles, ce qui favoriserait le priming et permettrait de profiter de ses effets à l'échelle de la mosaïque paysagère.

5.5 Consolider la théorie sur le *priming*

Pour approfondir la compréhension du *priming* au sein des mélanges variétaux, il serait pertinent d'inclure, dans les modèles des chapitres 3 (n variétés résistantes) et 4 (2 variétés résistantes), une variété sensible. La présence d'hôtes sensibles parmi différents génotypes résistants permettrait de créer une niche pour les génotypes avirulents. En se maintenant dans la population d'agents pathogènes, ceux-ci pourraient à leur tour "primer" l'ensemble des génotypes résistants. De plus, les variétés sensibles sont parfois économiquement plus rentables que les variétés résistantes (Zhu et al., 2000; Ben M'Barek et al., 2020) et les inclure

permettrait d'augmenter les bénéfices attendus des mélanges variétaux. D'autres extensions sont possibles. Il existe une grande diversité de modèles relativement complexes sur les mélanges variétaux et les autres stratégies de contrôles des maladies (Rimbaud et al., 2018b) dans lesquels le *priming* pourrait être ajouté.

L'efficacité théorique du *priming* démontrée dans nos modèles encourage la recherche expérimentale pour estimer l'effet et la durée du *priming* dans divers pathosystèmes et pour tester nos résultats. L'analyse de sensibilité du modèle 7 (voir Appendix du chapitre 3) montre que tout comme l'efficacité, la durée du *priming* a une influence majeure sur les bénéfices des mélanges variétaux. Une diminution de la durée du *priming* facilite la coexistence des génotypes pathogènes, augmente la prévalence et réduit la proportion optimale d'hôtes résistants. De plus, le *priming* peut mettre un certain temps à s'établir une fois que l'agent pathogène a déclenché l'ETI chez la plante. La durée de l'établissement du *priming* pourrait être prise en compte dans les modèles étudiés en ajoutant un compartiment d'hôtes latents (chez qui le *priming* n'est pas encore exprimé) et un paramètre de période de latence pour mesurer son effet sur la dynamique de la maladie dans les mélanges. Peu d'études expérimentales ont été réalisées pour caractériser le *priming*. L'acquisition de ces données permettrait d'être plus précis dans les valeurs de paramètres utilisées dans les modèles, et permettrait ainsi d'évaluer dans quelle mesure le *priming* peut effectivement expliquer l'efficacité observée des mélanges suivant les pathosystèmes étudiés.

5.6 L'immunité des plantes, un levier pour le contrôle des maladies

Les modèles épidémiologiques présentés dans ma thèse sont parmi les premiers à étudier les effets du *priming* dans des pathosystèmes agricoles et montrent que son rôle dans la régulation des pathogènes semble sous estimé. D'un point de vue théorique, le *priming* induit une protection croisée qui permet à la fois de réduire la prévalence de la maladie et de prévenir le contournement des défenses des plantes.

Au vu de ces résultats, le *priming* apparaît comme un levier pour déployer judicieusement les résistances des variétés et remet en cause la manière d'utiliser les résistances et de construire les mélanges. En effet, les modèles développés sont de potentiels outils d'aide à la décision et pourraient permettre à différents acteurs (sélectionneurs, conseillers agricoles,

agriculteurs) de s'informer et de faire des choix plus avertis pour protéger les cultures et ainsi ralentir l'évolution des agents pathogènes.

J'ai pu montrer que tenir compte du *priming* dans les modèles permet de définir une proportion d'hôtes résistants pour minimiser la prévalence de la maladie (chapitres 2 et 4). Cette proportion optimale varie en fonction des paramètres épidémiologiques et notamment du coût de virulence. Dans un mélange de variétés sensible et résistante, les hôtes résistants devraient être en proportion plus faible que les hôtes sensibles, d'après mon premier modèle (pour des coûts de virulence faible à intermédiaire). Ce résultat contraste avec ceux d'autres modèles comme par exemple celui de [Gigot et al. \(2014\)](#), qui indique que les hôtes résistants devraient être majoritaires contre des agents pathogènes dispersés par la pluie, en l'absence de *priming* et de coût de virulence. Toutefois, les résultats de [Gigot et al. \(2014\)](#) sont à nuancer car d'autres études montrent que la proportion optimale de résistants dépend de l'intensité des épidémies et du profil d'infection ([Fabre et al., 2012](#); [Rimbaud et al., 2018b](#)). Dans l'étude de [Fabre et al. \(2012\)](#), la proportion optimale d'hôte résistants augmente avec l'augmentation du coût de virulence.

Cette proportion optimale d'hôtes résistants pour minimiser la prévalence de la maladie permet également d'empêcher l'invasion d'un génotype virulent. Ce résultat semble cohérent avec différents travaux sur l'évolution de la virulence des agents pathogènes et le contournement des résistances. La durabilité d'un gène de résistance serait influencée par sa propre proportion dans le mélange, et se montrerait accrue lorsque cette proportion est faible ([Rimbaud et al., 2018b](#)). L'augmentation de la fréquence du génotype virulent est dépendante de la proportion d'hôtes résistants ([Van den Bosch and Gilligan, 2003](#)). Sa fréquence augmente d'autant plus rapidement que la proportion d'hôtes résistants est forte dans le mélange. Ainsi, il serait possible de prolonger la durabilité d'un gène de résistance et de protéger la ressource génétique des variétés en utilisant de faibles proportions d'hôtes résistants ([Pink and Puddephat, 1999](#); [Fabre et al., 2012](#)). Plusieurs études de génétique des populations arrivent aux mêmes conclusions et renforcent ce résultat ([Leonard, 1977](#); [Marshall and Weir, 1985](#); [Wolfe and Barrett, 1977](#)).

Le *priming*, en diminuant le nombre minimal de résistances à inclure dans un mélange efficace, permet d'utiliser avec parcimonie les résistances des variétés et de préserver la ressource génétique disponible pour composer les mélanges. Dans un contexte sans *priming*, mélanger un grand nombre de variétés résistantes permet d'éliminer la maladie mais la ressource génétique disponible pour composer ces mélanges peut ne pas s'avérer suffisante ou

s'épuiser rapidement si les résistances sont contournées. En considérant un seuil de nuisibilité (accepter un certain pourcentage, non nul, de prévalence), le *priming* permet de réduire fortement le nombre de variétés résistantes à utiliser dans un mélange sans dépasser ce seuil (Chapitre 3). Ce seuil de nuisibilité est généralement associé à un coût économique acceptable pour les agriculteurs (Oerke, 2006; Mikaberidze et al., 2015). Au delà de ce seuil, les coûts de la maladie sont supérieurs aux coûts investis pour la prévenir. Aux pertes liées aux épidémies s'ajoutent d'autres pertes qui ne peuvent pas être évitées à cause des moyens technologiques ou encore de de la variabilité de l'environnement (disponibilité des ressources, conditions météorologiques) (Ficke et al., 2018). Introduire un seuil de nuisibilité semble pertinent puisque l'efficacité du *priming* est due au maintien de l'épidémie. Comme nous l'avons vu précédemment, en l'absence d'épidémie, le *priming* n'est pas déclenché et il n'est pas possible de profiter de son effet bénéfique dans les mélanges.

Un dernier résultat majeur de mes modèles théoriques est que la proportion optimale obtenue avec le *priming* pour réduire la prévalence de la maladie est également la proportion optimale pour protéger les gènes de résistance utilisés dans le mélange, en empêchant l'émergence et la persistance de génotypes pathogènes virulents (Chapitres 2 et 4). Le modèle 7 précise qu'introduire une majorité d'hôtes sensibles permet de maximiser les interactions qui déclenchent le *priming* et par conséquent, la protection croisée entre les variétés sensible et résistante. La compétition entre les génotypes pathogènes augmente et les pressions de sélection sur les génotypes virulents diminuent. Le *priming* protège ainsi les variétés résistantes de l'émergence de génotypes super-virulents. Ce résultat a des implications pratiques pour la conception de mélanges d'hôtes pérennes, dans lesquels la modification de la proportion des variétés du mélange n'est pas possible pendant la durée de vie commerciale de la culture (Cox et al., 2005; Ploetz, 2007). Prévenir l'apparition d'un génotype virulent est primordial et les agriculteurs ont tout intérêt à connaître les proportions des variétés à utiliser dans leur mélange pour y parvenir. Ces résultats théoriques et l'interface en ligne que j'ai conçue pourraient être une première approche pour concevoir des cultures pérennes plus durables.

L'utilisation de ces outils s'est déjà révélée efficace par le passé. Par exemple, le modèle de Marshall and Pryor (1978) permet de déterminer ou d'estimer la proportion de plantes résistantes à utiliser dans un mélange pour qu'il soit efficace contre une population précise de pathogènes. Ce modèle est utilisé au Japon contre la pyriculariose du riz pour ajuster les mélanges multilignées en fonction de l'évolution des populations d'agents pathogènes

d'une année sur l'autre (Fukuoka and Okuno, 2019). La gestion des cultures à partir de ce modèle s'est montrée efficace pour réduire la prévalence de la pyriculariose.

5.6.1 Le priming et la résistance quantitative

Le système immunitaire des plantes englobe un certain nombre de mécanismes dont des défenses constitutives (liées à l'anatomie ou encore à des réactions chimiques chez la plante) et des défenses induites (Conrath, 2011). Ces dernières sont composées de la PTI et de l'*effector-triggered immunity* (ETI). L'ETI déclenche le *priming* dont j'ai décrit le fonctionnement dans l'introduction.

La PTI est déclenchée lorsque des molécules produites par un agent pathogène (PAMPs) ou issues de l'agent pathogène (MAMPs) (*pathogen ou microbial-associated molecular patterns, respectivement*) sont reconnues par des récepteurs transmembranaires (PRRs) situés dans la membrane plasmique des cellules de la plante (Boller and He, 2009). La perception de ces molécules par la plante conduit à l'activation d'une cascade de signalisation qui aboutit à l'activation de réponses de défenses générales. L'induction de la PTI ralentit la colonisation des tissus de l'hôte par l'agent pathogène (Jones and Dangl, 2006). Elle est peu spécifique aux agents pathogènes et réputée peu intense.

Dans ma thèse, le *priming* est associé à la résistance qualitative des variétés présentes dans le mélange. Je définis le *priming* comme le résultat d'une interaction GPG et de l'établissement de la résistance systémique acquise (SAR). Cependant, dans un contexte d'immunité plus large, le *priming* peut également être associé à la résistance quantitative et à l'activation de la PTI (Conrath, 2011). De la même manière que pour le *priming* associé à la résistance qualitative, les réponses de défense de la plante sont mobilisées rapidement et fortement lors de futures infections.

Pour élargir notre compréhension du rôle du système immunitaire des plantes sur contrôle des maladies, il semblerait pertinent d'étudier l'effet du *priming* lié aux résistances quantitatives dans les mélanges variétaux. Cela permettrait de mettre en évidence les mécanismes écologiques liés à ces résistances et de comparer les dynamiques épidémiologiques et évolutives attendues avec celles des résistances qualitatives. Dans des études expérimentales, des mélanges variétaux constitués de résistances quantitatives se sont montrés efficaces contre des maladies comme le mildiou de la pomme de terre (Andriveau et al., 2003) ou la rouille jaune du blé (Sapoukhina et al., 2013). De plus, bien que les résistances quantitatives soient

moins étudiées, elles sont connues pour être potentiellement plus durables que les résistances qualitatives car elles exercent des pressions de sélection moins importantes sur les agents pathogènes (Parlevliet, 2002; Papaïx et al., 2011). Ces résistances peuvent s'éroder à mesure que les agents pathogènes adaptent leur capacité d'infection mais elles ne sont pas impliquées dans des dynamiques de *boom-and-bust* et de contournement de gènes comme pour les résistances qualitatives. Dans ce cas, le rythme auquel les agents pathogènes s'adaptent est beaucoup plus lent que pour les résistances qualitatives (McDonald and Linde, 2002). Ainsi, les résistances quantitatives pourraient mieux protéger la ressource génétique des variétés.

Dans le cas où le *priming* associé aux résistances quantitatives aurait un effet positif, ces deux types de résistance pourraient être combinés dans un même mélange pour pouvoir profiter du *priming* de manière optimale.

5.6.2 Immunité végétale : un continuum ?

Le *priming* peut potentiellement s'établir à partir de la PTI ou de l'ETI. Ces deux mécanismes de défense induites ont longtemps été considérés comme distincts, mais des études sur le système *Arabidopsis thaliana*–*Pseudomonas syringae* (bactérie) (Pruitt et al., 2021) et sur *Phytophthora infestans* (Naveed et al., 2020) ont mis en évidence que les récepteurs spécifiques à la PTI et à l'ETI fonctionnent en synergie pour assurer une induction efficace et complète de l'immunité. D'une part, la potentialisation (augmentation de l'effet) de la PTI serait indispensable à l'ETI (Pruitt et al., 2021) et pourrait avoir des implications pratiques. Yuan et al. (2021); Ngou et al. (2021) suggèrent qu'il est possible d'augmenter de manière contrôlée les composants de la PTI et que cette augmentation pourrait accroître l'efficacité de l'ETI contre de nombreuses maladies des plantes cultivées. D'autre part, l'activation de la PTI par des PAMPS ou des MAMPS peut conduire à de la résistance systémique acquise (SAR) et donc du *priming* comme il est défini dans ma thèse. Cette activation est possible car des voies de signalisation, comme par exemple celle de l'acide salicylique, induites par la PTI sont interconnectées avec celles de l'ETI (Naveed et al., 2020).

La PTI et l'ETI semblent donc former un continuum. Cela signifie que l'induction du *priming* ne serait pas nécessairement limitée aux interactions gène-pour-gène liées aux résistances qualitatives des variétés incluses dans les mélanges. Il serait alors intéressant de considérer des interactions non spécifiques capables de déclencher le *priming* ou de stimuler la PTI dans les modèles qui ont été développés. L'augmentation des interactions pou-

vant potentiellement induire du *priming* devrait augmenter son effet dans les mélanges. Ces avancées sur la compréhension de l'immunité des plantes montrent que les mécanismes associés au *priming* méritent d'être mieux explorés et que l'efficacité du *priming* est probablement assez fortement sous estimée, même en l'absence de gènes de résistance qualitative. De plus, le *priming* déclenché dans un mélange conçu contre une maladie peut également être efficace contre un large spectre d'agents pathogènes.

5.6.3 Mobiliser les défenses des plantes

Le *priming*, tel que défini dans ma thèse, se déclenche à partir des interactions génétiques entre hôtes et agents pathogènes. Or ce niveau d'interaction est trop faible en début d'épidémie pour que des hôtes soient "primés". Avoir des hôtes "primés" au sein des mélanges variétaux en début d'épidémie pourrait avoir des répercussions importantes sur les dynamiques d'infection.

De manière analogue au "vaccin", il est possible d'utiliser des molécules qui induisent de la résistance chez les plantes pour les prémunir contre de futures infections. Ces molécules sont généralement appelées stimulateur de défense des plantes (SDP) (SDP). Une fois reconnues par la plante, elles vont soit mimer un pathogène ou une molécule d'un agent pathogène, soit fonctionner comme un signal intervenant dans les étapes de la mise en place de la résistance (Walters et al., 2014), ce qui s'apparente à l'induction de la PTI.

Pour le pathosystème pomme de terre - *Phytophthora infestans*, plusieurs molécules sont efficaces pour induire les défenses chez des plantes saines (Martin et al., 2020). L'acide Beta-aminobutyrique (BABA) réduit significativement les symptômes de la maladie que ce soit au laboratoire (Bengtsson et al., 2014) ou au champ (Liljeroth et al., 2010). L'utilisation de filtrats de culture concentrés (CCF) de *P. infestans* stimule des voies de signalisations hormonales (Saubeau et al., 2016) ou enzymatiques (Val et al., 2008) impliquées dans les réponses de défenses de la pomme de terre et réduit ainsi les symptômes liés à la maladie. Le Bion® est un produit qui permet également d'activer la production d'acide salicylique. Il est commercialisé et utilisé en agriculture pour protéger les tomates et les pommes de certains agents pathogènes (Verly et al., 2020).

Les mélanges variétaux et les SDP sont des stratégies de régulation des épidémies utilisées et étudiées séparément. Pourtant leur utilisation repose sur l'activation de l'immunité des plantes en déclenchant le *priming*. Pour aller plus loin dans le développement de straté-

gies de contrôles agroécologiques, il serait pertinent d'étudier l'effet conjoint des mélanges variétaux et des SDP sur les dynamiques épidémiologiques et évolutives des agents pathogènes. La combinaison de ces deux stratégies pourrait accroître l'efficacité du *priming* et le contrôle des maladies des plantes. Par exemple, l'utilisation précoce de SDP pourrait réduire le taux de transmission de l'agent de pathogène et augmenter l'efficacité du *priming* par la suite. Il serait possible d'adapter mes modèles pour qu'ils tiennent compte du *priming* induit par les SDP en intégrant, par exemple, un taux d'application du produit. Ce taux permettrait d'augmenter la proportion d'hôtes résistants "primés" indépendamment du niveau d'infection dans le mélange ce qui modifierait le R_0 des agents pathogènes. Par conséquent, les dynamiques d'invasion des agents pathogènes et leur persistance dans le mélange seraient négativement impactées. Cependant, la proportion optimale d'hôtes résistants (qui minimise la prévalence de la maladie) pourrait être différente de celle qui prévient l'apparition des génotypes virulents. Dans ce cas, un choix s'imposerait. Les agriculteurs choisiraient probablement la proportion qui permet de minimiser la prévalence de la maladie pour limiter leurs pertes tandis que les sélectionneurs pourraient encourager les agriculteurs à choisir celle qui prévient l'apparition d'un génotype virulent. Cette prévention éviterait le contournement des résistances qualitatives et la perte de la ressource génétique chez les variétés.

5.7 Conclusion

Le *priming* au sein des mélanges variétaux joue un rôle majeur sur les dynamiques épidémiologiques et évolutives. Il permet à la fois de minimiser la prévalence de la maladie et de prévenir le contournement des résistances utilisées. L'attention apportée à la composition du mélange permet de tirer partie du *priming* et d'en faire une stratégie de contrôle durable. Ces apports théoriques encouragent la poursuite de ces recherches en termes de modélisation en y intégrant une dimension spatiale explicite ou en tenant compte du *priming* dans d'autres stratégies de contrôle telles que les rotations et les résistances quantitatives. Du point de vue de l'immunité végétale, combiner résistance qualitative et quantitative permettrait d'avoir une compréhension globale du *priming* et d'affiner la compréhension des mécanismes écologiques qu'il implique. Enfin, coupler ces approches théoriques avec des données expérimentales semble indispensable pour tester l'effet du *priming* dans l'efficacité observée des mélanges variétaux.

**APPENDIX : REVERSE MUTATIONS
CAN CHALLENGE THE EVOLUTIONARY
EMERGENCE OF PATHOGENS IN HOST
MIXTURES**

This is a working document written with Vrushali Bokil, Linda Allen, and Frédéric Hamelin.

Model

The model and notations are the same as in the articles (Chabas et al., 2018; Gandon et al., 2022). We extend the model by considering multiple and reverse mutations in a general way.

The wild-type pathogen (with no escape mutation) transmits at rate b , and is removed at rate d . The basic reproduction number of the wild-type in a fully susceptible host population is $R_0 = b/d$.

We consider a population composed of a fraction f_R of resistant hosts and a fraction $(1 - f_R)$ of susceptible hosts. The fraction of resistant hosts can be composed of n resistant genotypes, each carrying a distinct resistance allele. The resistant host genotypes are in equal proportions (f_R/n). The pathogen can acquire $i \in [0, n]$ escape mutations. Each escape mutation allows the pathogen escaping a specific resistance allele. A pathogen with i escape mutations can infect a fraction

$$F_i = (1 - f_R) + f_R \frac{i}{n}$$

of the total host population.

Each escape mutation entails a cost $c \in [0, 1]$ for the pathogen, decreasing its transmission rate by a factor $1 - c$. A mutant pathogen with i escape mutations therefore transmits at rate

$$b_i = b(1 - c)^i.$$

The basic reproduction number of a pathogen having i escape mutations is :

$$R_i = \frac{b_i}{d} F_i. \quad (5)$$

Mutations are assumed to take place in the transmission forms of the pathogen. Mutations can occur on n diallelic loci, having either a wild-type or mutant alleles. We next use the binomial distribution defined as :

$$m(k, n, p) := \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k} \text{ if } 0 \leq k \leq n, \text{ and } 0 \text{ otherwise.}$$

Let μ be the probability of escape mutation per locus. The probability that a pathogen having already i escape mutations is transmitted with x new escape mutations is $m(x, n - i, \mu)$. Similarly, let ν be the probability of reverse mutation per locus. The probability that a pathogen having already i escape mutations is transmitted with y reverse mutations is $m(y, i, \nu)$.

Let X and Y be independent binomial random variables denoting the number of new escape mutations and the number of reverse mutations in the transmission forms of a pathogen having already i escape mutations. The difference $Z = X - Y$ is the net gain or loss of escape mutations in the pathogen transmission forms. The probability distribution of Z is :

$$f_i(z) = \sum_{\max(z,0)}^{\min(n-i,i+z)} m(x, n - i, \mu) m(x - z, i, \nu)$$

which, thanks to our definition of m (cancelling cases that do not make sense), can be equivalently expressed in a simpler way :

$$f_i(z) = \sum_{x=0}^{n-i} m(x, n - i, \mu) m(x - z, i, \nu).$$

Let the probability of ultimate extinction of a pathogen having initially i escape mutations be :

$$Q_i = (1 - f_R) q_i + f_R \left(\frac{i}{n} q_i + \frac{n - i}{n} \right), \quad (6)$$

where q_i is the probability of ultimate extinction of the pathogen once it has infected a host.

The probability of emergence of a pathogen with inoculum size V_0 with no escape mutation is therefore

$$P = 1 - Q_0^{V_0}. \quad (7)$$

We define *evolutionary emergence* as the difference between the probability of emergence with mutations ($\mu, \nu > 0$) and without mutations ($\mu = \nu = 0$). See figure 38.

Table 14 lists parameter and variable definitions.

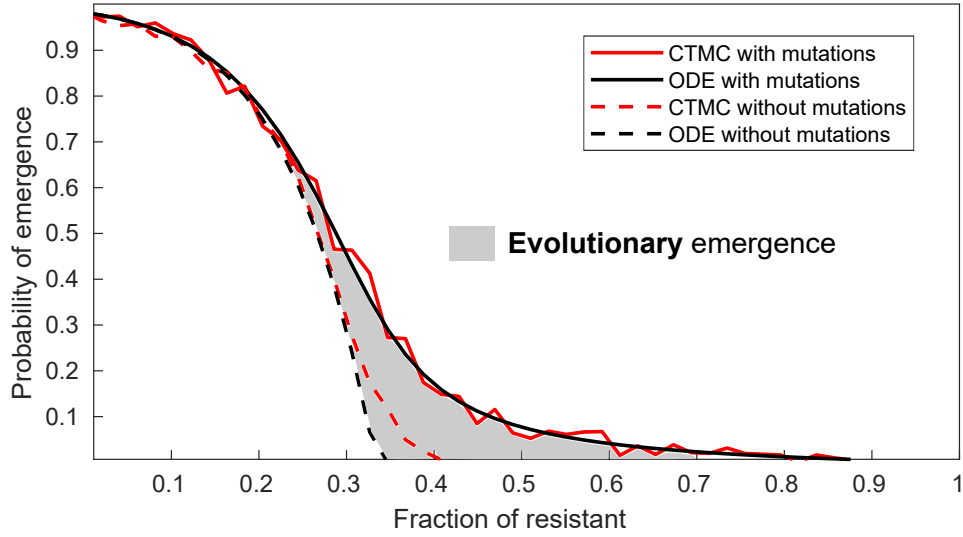


FIGURE 38 – Probability of emergence as a function of the fraction of resistant hosts in the mixture, for $n = 1$ type of resistant host. The dashed lines corresponds to no mutations ($\mu = \nu = 0$), and the solid lines to forward and reverse mutations ($\mu, \nu > 0$). The black lines correspond to the ODE formulation of the model (Section 5.7). The red lines correspond to the CTMC formulation of the model (Section 5.7). Parameter values : $b = 1.5$, $d = 1$, $V_0 = 10$, $c = 0.05$, $\mu = 0.01$ (if nonzero) and $\nu = 0.01$. For the CTMC formulation of the model, we made 10^3 simulations, each having a maximum number of 10^3 events.

Formulation of Ordinary Differential Equation model

Discretizing time into small time steps dt , one can derive a backward Kolmogorov differential equation from a first-step analysis (Allen, 2010), leading to the following master equation for q_i : for all $i = 0, \dots, n$,

$$\begin{aligned}
 q_i(t + dt) = & \underbrace{\sum_{z=-i}^{n-i} W_i(z) dt q_i(t) q_{i+z}(t)}_{\text{transmission with possible mutations}} + \underbrace{d dt}_{\text{death}} \\
 & + \underbrace{q_i(t) \left(1 - \sum_{z=-i}^{n-i} W_i(z) dt - d dt \right)}_{\text{no event}}, \tag{8}
 \end{aligned}$$

with

$$W_i(z) = b_i f_i(z) F_{i+z}.$$

This yields

$$\frac{q_i(t + dt) - q_i(t)}{dt} = \sum_{z=-i}^{n-i} W_i(z) q_i(t) q_{i+z}(t) + d - q_i(t) \left(\sum_{z=-i}^{n-i} W_i(z) + d \right).$$

TABLE 14 – Parameter and variable definitions.

Parameter or variable	Definition
b	Transmission rate of the wild-type
d	Removal rate
$R_0 = b/d$	Basic reproductive number of the wild-type
f_R	Fraction of resistant hosts
V_0	Inoculum size
n	Number of resistance types
t	time
$i = 0, \dots, n$	Number of escape mutations a pathogen has
$F_i = 1 - f_R + f_R i/n$	Fraction of the total host population that a pathogen with i escape mutations can infect (mosaic case)
$b_i = b(1 - c)^i$	Transmission rate of a pathogen with i escape mutations
$R_i = b_i F_i / d$	Basic reproductive number of a pathogen with i mutations
Q_i	Probability of ultimate extinction of a pathogen having initially i escape mutations
q_i	Probability of ultimate extinction of a pathogen having initially i escape mutations once it has infected a host
$P = 1 - Q_0^{V_0}$	Probability of emergence of a pathogen with inoculum size V_0 having initially no escape mutation
$I_i(t)$	Size of the pathogen population with i escape mutations

Letting $dt \rightarrow 0$ leads to the Backward Kolmogorov Differential Equation :

$$\frac{dq_i}{dt}(t) = \left(\sum_{z=-i}^{n-i} W_i(z) + d \right) (p_i(t) - q_i(t)), \quad (9)$$

where the p_i 's are defined as “offspring” probability generating functions :

$$p_i(t) = \frac{\sum_{z=-i}^{n-i} W_i(z) q_i(t) q_{i+z}(t) + d}{\sum_{z=-i}^{n-i} W_i(z) + d}.$$

The probability of ultimate extinction (stationary solution) is the fixed point of the “offspring” probability generating functions, p_i : for $i = 0, \dots, n$,

$$p_i = q_i.$$

To solve this nonlinear system, we numerically solved the ordinary differential equation (9), using Matlab's `ode23s` solver, starting from arbitrary initial conditions (i.e., $q_i = 0.1$ for all

$i = 0, \dots, n$) and during a time ($T = 1000$) that was sufficient for visual convergence of the solution (for the parameter sets considered).

Formulation of Continuous Time Markov Chain Model

Continuous time Markov Chain or CTMC models are defined on a continuous time scale $t \in [0, \infty)$, with states that are discrete random variables. Let i be an integer with $i \in [0, n]$, the number of escape mutations gained by a pathogen. We define random variables $I_i(t)$ to be the pathogen population with i escape mutations at time t . In the CTMC model, the stochastic process depends on the discrete random variables and their associated probability functions. We have $n + 1$ states :

$$I_i(t), i \in \{0, 1, 2, \dots, n\}.$$

For each $i \in \{0, 1, \dots, n\}$, there are $2n + 2$ associated events that can be divided into four types, that are described in Table 15 : transmission with no gain or loss of mutations, transmission with a gain of j mutations (for $j = 1, 2, \dots, n$), transmission with a loss of k reverse mutations (for $k = 1, 2, \dots, n$), and death. The total number of events in the entire pathogen population is $(2n + 2)(n + 1)$ or $2(n + 1)^2$ events.

TABLE 15 – Four types of events and their infinitesimal probabilities for pathogen populations I_i with $i = 1, 2, \dots, n$.

Event Type	Probability	Changes
Transmission with no gain or loss of mutations	$W_i(0)I_i(t)\Delta t$	$I_i \rightarrow I_i + 1$
Trans. with a gain of $j = 1, \dots, n$ mutations	$W_i(j)I_i(t)\Delta t$	$I_{i+j} \rightarrow I_{i+j} + 1$
Trans. with a loss of $k = 1, \dots, n$ mutations	$W_i(-k)I_i(t)\Delta t$	$I_{i-k} \rightarrow I_{i-k} + 1$
Removal	$d\Delta t$	$I_i \rightarrow I_i - 1$

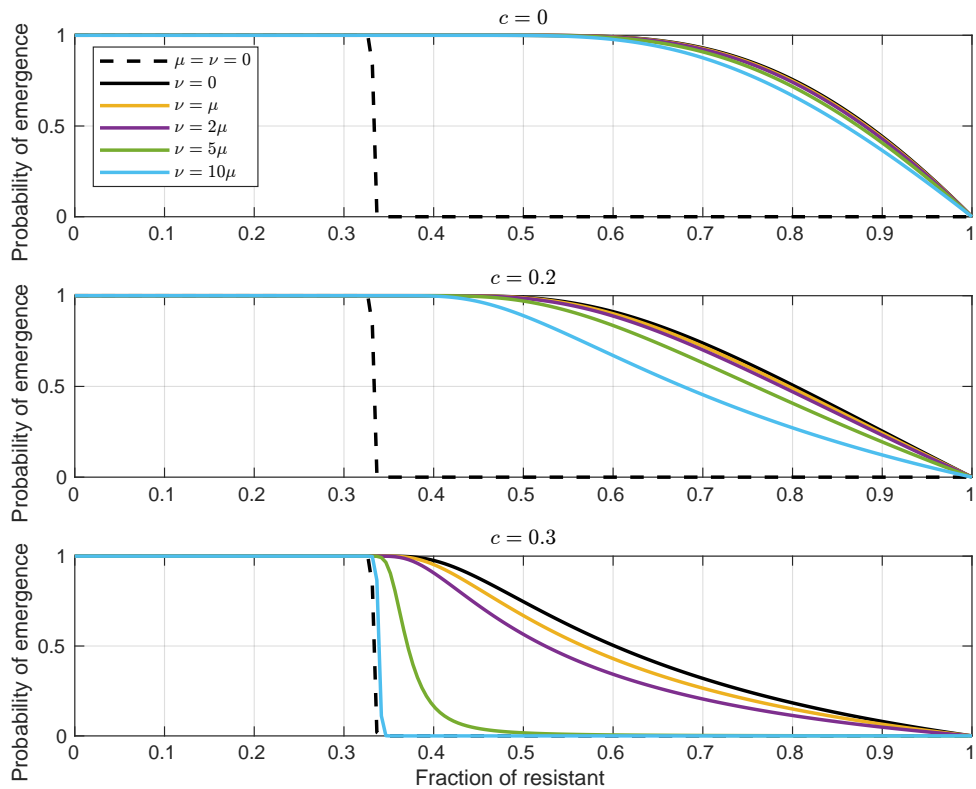


FIGURE 39 – Probability of emergence as a function of the fraction of resistant hosts in the mixture, for $n = 1$ type of resistant host. The dashed line corresponds to no mutations ($\mu = \nu = 0$), the solid black line to forward mutations only ($\mu > 0$ and $\nu = 0$), and the color lines to forward and reverse mutations ($\mu, \nu > 0$). Parameter values : $b = 1.5$, $d = 1$, $V_0 = 10^3$, $\mu = 0.01$ (if nonzero) and, from the right to the left, $\nu = \mu, 2\mu, 5\mu, 10\mu$. The first row corresponds to a zero escape mutation cost ($c = 0$). The second row corresponds to an escape mutation cost ($c = 0.2$) such that the basic reproductive number of the escape mutant is not especially close to one : $R_0(1 - c) = b(1 - c)/d = 1.2$. The third row corresponds to an escape mutation cost ($c = 0.3$) such that the basic reproductive number of the escape mutant is relatively close to one : $R_0(1 - c) = 1.05$.

We note that $W_i(j) = 0$ if $i + j < 0$ or $i + j > n$. This ensures that the probability of gaining more than $n - i$ or losing more than i escape mutations is zero.

Results

One type of singly resistant hosts

We first consider $n = 1$ type of singly resistant hosts mixed with susceptible hosts. Figure 39 shows the probability of emergence as a function of the fraction of resistant hosts in the mixture. If the reverse mutation rate (ν) is equal to the forward mutation rate (μ), reverse mutations have a negligible effect on the probability of emergence. However, if the reverse muta-

tion rate (ν) is greater than the forward mutation rate (μ), then reverse mutations can have a non-negligible effect on the probability of emergence, provided the escape mutation cost (c) is relatively large. This is especially the case if the basic reproductive number of the escape mutant, $R_0(1 - c)$, is close to one : reverse mutations can drastically decrease the probability of emergence (Fig. 39, $c = 0.3$), up to preventing evolutionary emergence. Yet, $R_0(1 - c)$ need not be very close to 1 for reverse mutations to have a significant effect on the probability of emergence. Fig. 39 ($c = 0.2$) shows that the probability of emergence can be divided by two for an intermediate fraction of resistant hosts, although $R_0(1 - c) = 1.2$. These results contrast with those from the article (Alexander and Day, 2010), stating that in a single host model, reverse mutations have a negligible effect unless the mutant R_0 is very close to one.

Two types of singly resistant hosts

We next consider $n = 2$ types of singly resistant hosts mixed with susceptible hosts. Figure 40 additionally shows that reverse mutations can significantly decrease the probability of emergence even when the escape mutation cost is zero ($c = 0$). Increasing n led to qualitatively similar results.

One type of doubly resistant hosts (pyramiding)

We finally consider a slight variant of the model allowing us to extend our results to pyramiding (Gandon et al., 2022). Pyramiding consists in combining two (or more) resistances into a single type of resistant host. We assume $n = 2$ for realism and simplicity. The only change to the initial model is :

$$F_i = \begin{cases} 1 - f_R & \text{if } i = 0, 1 \\ 1 & \text{if } i = 2 \end{cases} .$$

Figure 41 additionally shows that reverse mutations can prevent evolutionary emergence even when R_0 is not especially close to one (Fig. 41, $c = 0.09$).

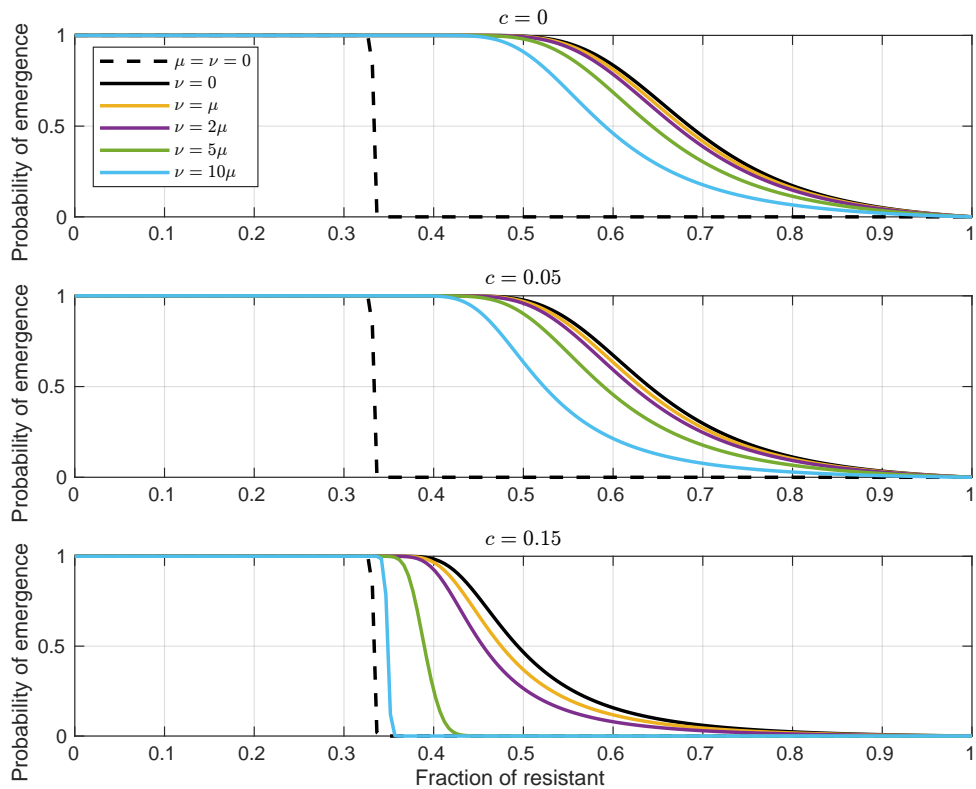


FIGURE 40 – Probability of emergence as a function of the fraction of resistant hosts in the mixture, for $n = 2$ types of resistant hosts. The dashed line corresponds to no mutations ($\mu = \nu = 0$), the solid black line to forward mutations only ($\mu > 0$ and $\nu = 0$), and the color lines to forward and reverse mutations ($\mu, \nu > 0$). Parameter values : $b = 1.5$, $d = 1$, $V_0 = 10^3$, $\mu = 0.01$ (if nonzero) and, from the right to the left, $\nu = \mu, 2\mu, 5\mu, 10\mu$. The first row corresponds to a zero escape mutation cost ($c = 0$). The second row corresponds to an escape mutation cost ($c = 0.05$) such that the basic reproductive number of the double escape mutant ($i = 2$) is not especially close to one : $R_0(1-c)^2 = b(1-c)^2/d = 1.35$. The third row corresponds to an escape mutation cost ($c = 0.3$) such that the basic reproductive number of the double escape mutant is relatively close to one : $R_0(1-c) = 1.08$.

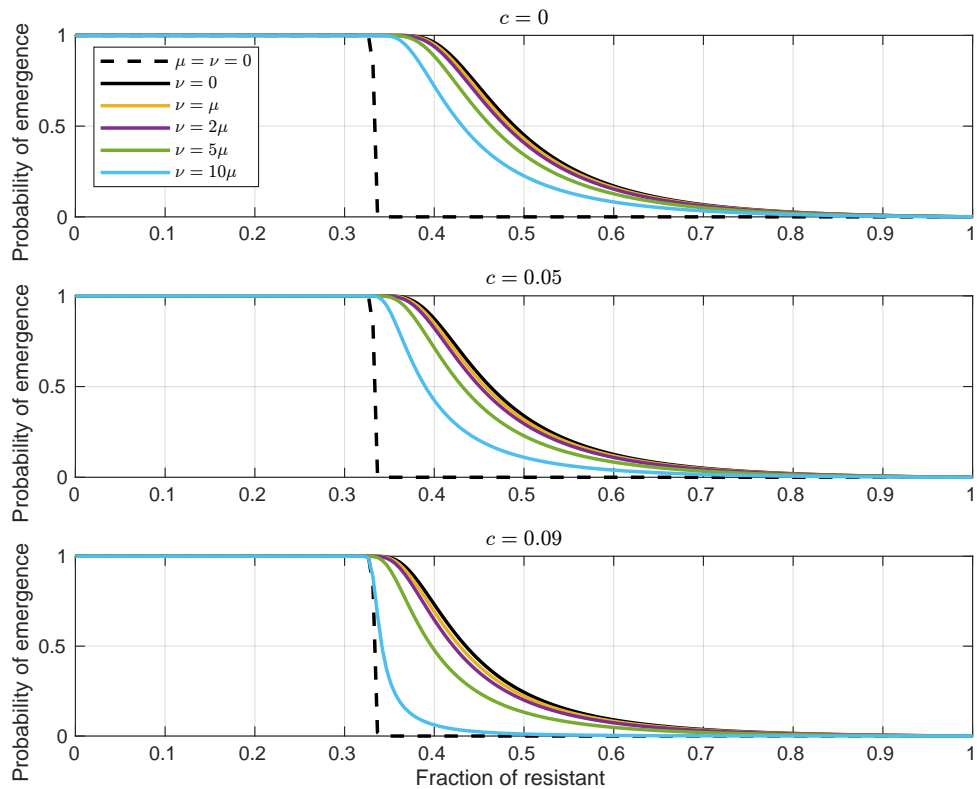


FIGURE 41 – Probability of emergence as a function of the fraction of resistant hosts in the mixture, for $n = 2$ types of resistances, pyramided in a single host. The dashed line corresponds to no mutations ($\mu = \nu = 0$), the solid black line to forward mutations only ($\mu > 0$ and $\nu = 0$), and the color lines to forward and reverse mutations ($\mu, \nu > 0$). Parameter values : $b = 1.5$, $d = 1$, $V_0 = 10^3$, $\mu = 0.01$ (if nonzero) and, from the right to the left, $\nu = \mu, 2\mu, 5\mu, 10\mu$. The first row corresponds to a zero escape mutation cost ($c = 0$). The second and third rows correspond to escape mutation costs ($c = 0.05$ and $c = 0.09$) such that the basic reproductive number of the double escape mutant ($i = 2$) is not especially close to one : $R_0(1 - c)^2 = b(1 - c)^2/d = 1.35$ and 1.24 , respectively.

BIBLIOGRAPHIE

- Abe, S. (2004). Breeding of a blast resistant multiline variety of rice, Sasanishiki bl. Japan Agricultural Research Quarterly, 38(3) :149–154.
- Alexander, H. and Day, T. (2010). Risk factors for the evolutionary emergence of pathogens. Journal of The Royal Society Interface, 7(51) :1455–1474.
- Allan, R., Line, R., Peterson Jr, C., Rubenthaler, G., Morrison, K., and Rohde, C. (1983). Crew, a multiline wheat cultivar. Crop Science, 23(5) :1015–1015.
- Allan, R., Peterson, C., Line, R., Rubenthaler, G., and Morris, C. (1993). Registration of rely'wheat multiline. Crop Science, 33(1) :213–214.
- Allen, L. J. (2010). An introduction to stochastic processes with applications to biology. CRC press.
- Altieri, M. A. (2018). Agroecology : the science of sustainable agriculture. CRC Press.
- Alvarado, G. and Moreno, L. (2005). Cambio de la virulencia de hemileia vastatrix en progenies de caturra x híbrido de timor.
- Andrivon, D., Lucas, J.-M., and Ellisseche, D. (2003). Development of natural late blight epidemics in pure and mixed plots of potato cultivars with different levels of partial resistance. Plant Pathology, 52(5) :586–594.
- Andrivon, D., Pilet, F., Montarry, J., Hafidi, M., Corbière, R., Achbani, E. H., Pellé, R., and Ellisseche, D. (2007). Adaptation of phytophthora infestans to partial resistance in potato : evidence from french and moroccan populations. Phytopathology, 97(3) :338–343.
- Avelino, J., Cristancho, M., Georgiou, S., Imbach, P., Aguilar, L., Bornemann, G., Läderach, P., Anzueto, F., Hruska, A. J., and Morales, C. (2015). The coffee rust crises in Colombia and central America (2008–2013) : impacts, plausible causes and proposed solutions. Food Security, 7(2) :303–321.

-
- Bahri, B., Kaltz, O., Leconte, M., de Vallavieille-Pope, C., and Enjalbert, J. (2009). Tracking costs of virulence in natural populations of the wheat pathogen, *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici*. BMC Evolutionary Biology, 9(1) :26.
- Bargués-Ribera, M. and Gokhale, C. S. (2020). Eco-evolutionary agriculture : Host-pathogen dynamics in crop rotations. PLoS computational biology, 16(1) :e1007546.
- Barot, S., Allard, V., Cantarel, A., Enjalbert, J., Gauffreteau, A., Goldringer, I., Lata, J.-C., Le Roux, X., Niboyet, A., and Porcher, E. (2017). Designing mixtures of varieties for multifunctional agriculture with the help of ecology. a review. Agronomy for sustainable development, 37(2) :1–20.
- Barrett, J. and Wolfe, M. (1978). Multilines and super-races—a reply. Phytopathology, 68 :1535–1537.
- Bayles, R., Flath, K., Hovmøller, M., and de Vallavieille-Pope, C. (2000). Breakdown of the yr17 resistance to yellow rust of wheat in northern europe. Agronomie, 20(7) :805–811.
- Ben M'Barek, S., Karisto, P., Abdedayem, W., Laribi, M., Fakhfakh, M., Kouki, H., Mikaberidze, A., and Yahyaoui, A. (2020). Improved control of Septoria tritici blotch in durum wheat using cultivar mixtures. Plant Pathology. In Press.
- Bengtsson, T., Holfors, A., Witzell, J., Andreasson, E., and Liljeroth, E. (2014). Activation of defence responses to *Phytophthora infestans* in potato by baba. Plant Pathology, 63(1) :193–202.
- Boller, T. and He, S. Y. (2009). Innate immunity in plants : an arms race between pattern recognition receptors in plants and effectors in microbial pathogens. Science, 324(5928) :742–744.
- Borg, J., Kiær, L. P., Lecarpentier, C., Goldringer, I., Gauffreteau, A., Saint-Jean, S., Barot, S., and Enjalbert, J. (2018). Unfolding the potential of wheat cultivar mixtures : A meta-analysis perspective and identification of knowledge gaps. Field Crops Research, 221 :298–313.
- Boudreau, M. A. (2013). Diseases in intercropping systems. Annual review of phytopathology, 51 :499–519.

-
- Bourget, R., Chaumont, L., and Sapoukhina, N. (2013). Timing of pathogen adaptation to a multicomponent treatment. PLoS One, 8(8) :e71926.
- Bousset, L., Sprague, S. J., Thrall, P. H., and Barrett, L. G. (2018). Spatio-temporal connectivity and host resistance influence evolutionary and epidemiological dynamics of the canola pathogen *Leptosphaeria maculans*. Evolutionary applications, 11(8) :1354–1370.
- Brooker, R. W., Bennett, A. E., Cong, W.-F., Daniell, T. J., George, T. S., Hallett, P. D., Hawes, C., Iannetta, P. P., Jones, H. G., Karley, A. J., et al. (2015). Improving intercropping : a synthesis of research in agronomy, plant physiology and ecology. New Phytologist, 206(1) :107–117.
- Brophy, L. S. and Mundt, C. C. (1991). Influence of plant spatial patterns on disease dynamics, plant competition and grain yield in genetically diverse wheat populations. Agriculture, ecosystems & environment, 35(1) :1–12.
- Brown, J., Caligari, P., and Campos, H. (2014). Plant breeding 2nd edition. John Willey and sons, West Sussex.
- Brown, J. K. (2015). Durable resistance of crops to disease : a Darwinian perspective. Annual review of phytopathology, 53 :513–539.
- Brown, J. K. and Tellier, A. (2011). Plant-parasite coevolution : bridging the gap between genetics and ecology. Annual review of phytopathology, 49 :345–367.
- Browning, J. A. and Frey, K. J. (1969). Multiline cultivars as a means of disease control. Annual Review of Phytopathology, 7(1) :355–382.
- Brun, H., Chèvre, A.-M., Fitt, B. D., Powers, S., Besnard, A.-L., Ermel, M., Huteau, V., Marquer, B., Eber, F., Renard, M., et al. (2010). Quantitative resistance increases the durability of qualitative resistance to leptosphaeria maculans in brassica napus. New Phytologist, 185(1) :285–299.
- Bruns, E., Carson, M. L., and May, G. (2014). The jack of all trades is master of none : A pathogen's ability to infect a greater number of host genotypes comes at a cost of delayed reproduction. Evolution, 68(9) :2453–2466.
- Burdon, J. J., Barrett, L. G., Yang, L.-N., He, D.-C., and Zhan, J. (2020). Maximizing world food production through disease control. BioScience, 70(2) :126–128.

-
- Burdon, J. J., Zhan, J., Barrett, L. G., Papaix, J., and Thrall, P. H. (2016). Addressing the challenges of pathogen evolution on the world's arable crops. *Phytopathology*, 106(10) :1117–1127.
- Caffier, V., Didelot, F., Pumo, B., Causeur, D., Durel, C., and Parisi, L. (2010). Aggressiveness of eight *Venturia inaequalis* isolates virulent or avirulent to the major resistance gene Rvi6 on a non-Rvi6 apple cultivar. *Plant pathology*, 59(6) :1072–1080.
- Calonnec, A., Goyeau, H., and de Vallavieille-Pope, C. (1996). Effects of induced resistance on infection efficiency and sporulation of *Puccinia striiformis* on seedlings in varietal mixtures and on field epidemics in pure stands. *European Journal of Plant Pathology*, 102(8) :733–741.
- Cameron, R. K., Paiva, N. L., Lamb, C. J., and Dixon, R. A. (1999). Accumulation of salicylic acid and PR-1 gene transcripts in relation to the systemic acquired resistance (SAR) response induced by *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* in *Arabidopsis*. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 55(2) :121–130.
- Campbell, B. M., Beare, D. J., Bennett, E. M., Hall-Spencer, J. M., Ingram, J. S., Jaramillo, E., Ortiz, R., Ramankutty, N., Sayer, J. A., and Shindell, D. (2017). Agriculture production as a major driver of the earth system exceeding planetary boundaries. *Ecology and Society*, 22(4).
- Carson, M. (1998). Aggressiveness and perennation of isolates of *Cochliobolus heterostrophus* from North Carolina. *Plant Disease*, 82(9) :1043–1047.
- Carson, M. L. (2009). Crown rust development and selection for virulence in *Puccinia coronata* f. sp. *avenae* in an oat multiline cultivar. *Plant disease*, 93(4) :347–353.
- Castagnone-Sereno, P., Bongiovanni, M., and Wajnberg, E. (2007). Selection and parasite evolution : a reproductive fitness cost associated with virulence in the parthenogenetic nematode *Meloidogyne incognita*. *Evolutionary Ecology*, 21(2) :259–270.
- Chabas, H., Lion, S., Nicot, A., Meaden, S., van Houte, S., Moineau, S., Wahl, L. M., Westra, E. R., and Gandon, S. (2018). Evolutionary emergence of infectious diseases in heterogeneous host populations. *PLoS biology*, 16(9) :e2006738.
- Chen, X. (2007). Challenges and solutions for stripe rust control in the united states. *Australian Journal of Agricultural Research*, 58(6) :648–655.

-
- Chin, K. and Wolfe, M. (1984). The spread of *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei* in mixtures of barley varieties. Plant Pathology, 33(1) :89–100.
- Clin, P., Grogard, F., Andrivon, D., Mailleret, L., and Hamelin, F. M. (2022). Host mixtures for plant disease control : Benefits from pathogen selection and immune priming. Evolutionary Applications.
- Clin, P., Grogard, F., Mailleret, L., Val, F., Andrivon, D., and Hamelin, F. M. (2021). Taking advantage of pathogen diversity and immune priming to minimize disease prevalence in host mixtures : a model. Phytopathology®, 111(7) :1219–1227.
- Conrath, U. (2011). Molecular aspects of defence priming. Trends in plant science, 16(10) :524–531.
- Conway, G. R. and Barbie, E. B. (1988). After the green revolution : sustainable and equitable agricultural development. Futures, 20(6) :651–670.
- Cox, C., Garrett, K., and Bockus, W. (2005). Meeting the challenge of disease management in perennial grain cropping systems. Renewable Agriculture and Food Systems, 20(1) :15–24.
- Cruz, C. M. V., Bai, J., Oña, I., Leung, H., Nelson, R. J., Mew, T.-W., and Leach, J. E. (2000). Predicting durability of a disease resistance gene based on an assessment of the fitness loss and epidemiological consequences of avirulence gene mutation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(25) :13500–13505.
- de Vallavieille-Pope, C. (2004). Management of disease resistance diversity of cultivars of a species in single fields : controlling epidemics. Comptes Rendus Biologies, 327(7) :611–620.
- Didelot, F., Brun, L., and Parisi, L. (2007). Effects of cultivar mixtures on scab control in apple orchards. Plant Pathology, 56(6) :1014–1022.
- Dileone, J. and Mundt, C. (1994). Effect of wheat cultivar mixtures on populations of *puccinia striiformis* races. Plant Pathology, 43(5) :917–930.
- Djian-Caporalino, C., Molinari, S., Palloix, A., Ciancio, A., Fazari, A., Marteu, N., Ris, N., and Castagnone-Sereno, P. (2011). The reproductive potential of the root-knot nematode *meloidogyne incognita* is affected by selection for virulence against major resistance genes from tomato and pepper. European Journal of Plant Pathology, 131(3) :431–440.

-
- Djian-Caporalino, C., Palloix, A., Fazari, A., Marteu, N., Barbary, A., Abad, P., Sage-Palloix, A.-M., Mateille, T., Risso, S., Lanza, R., et al. (2014). Pyramiding, alternating or mixing : comparative performances of deployment strategies of nematode resistance genes to promote plant resistance efficiency and durability. *BMC plant biology*, 14(1) :1–13.
- Djidjou-Demasse, R., Moury, B., and Fabre, F. (2017). Mosaics often outperform pyramids : insights from a model comparing strategies for the deployment of plant resistance genes against viruses in agricultural landscapes. *New Phytologist*, 216(1) :239–253.
- Durrant, W. E. and Dong, X. (2004). Systemic acquired resistance. *Annu. Rev. Phytopathol.*, 42 :185–209.
- Evenson, R. E. and Gollin, D. (2003). Assessing the impact of the green revolution, 1960 to 2000. *science*, 300(5620) :758–762.
- Eyhorn, F., Muller, A., Reganold, J. P., Frison, E., Herren, H. R., Lutikholt, L., Mueller, A., Sanders, J., Scialabba, N. E.-H., Seufert, V., et al. (2019). Sustainability in global agriculture driven by organic farming. *Nature Sustainability*, 2(4) :253–255.
- Fabre, F., Rousseau, E., Mailleret, L., and Moury, B. (2012). Durable strategies to deploy plant resistance in agricultural landscapes. *New Phytologist*, 193(4) :1064–1075.
- Fabre, F., Rousseau, E., Mailleret, L., and Moury, B. (2015). Epidemiological and evolutionary management of plant resistance : optimizing the deployment of cultivar mixtures in time and space in agricultural landscapes. *Evolutionary Applications*, 8(10) :919–932.
- Fahrig, L., Baudry, J., Brotons, L., Burel, F. G., Crist, T. O., Fuller, R. J., Sirami, C., Siriwardena, G. M., and Martin, J.-L. (2011). Functional landscape heterogeneity and animal biodiversity in agricultural landscapes. *Ecology letters*, 14(2) :101–112.
- Ficke, A., Cowger, C., Bergstrom, G., and Brodal, G. (2018). Understanding yield loss and pathogen biology to improve disease management : *Septoria nodorum* blotch-a case study in wheat. *Plant Disease*, 102(4) :696–707.
- Finckh, M., Gacek, E., Goyeau, H., Lannou, C., Merz, U., Mundt, C., Munk, L., Nadziak, J., Newton, A., de Vallavieille-Pope, C., et al. (2000). Cereal variety and species mixtures in practice, with emphasis on disease resistance. *Agronomie*, 20 :813–837.

-
- Finckh, M. R. (2008). Integration of breeding and technology into diversification strategies for disease control in modern agriculture. In Sustainable disease management in a European context, pages 399–409. Springer.
- Finckh, M. R. and Mundt, C. C. (1992). Stripe rust, yield, and plant competition in wheat cultivar mixtures. Phytopathology, 82(9) :905–913.
- Fineran, P. C., Gerritzen, M. J., Suárez-Diez, M., Künne, T., Boekhorst, J., van Hijum, S. A., Staals, R. H., and Brouns, S. J. (2014). Degenerate target sites mediate rapid primed crispr adaptation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(16) :E1629–E1638.
- Flor, H. H. (1971). Current status of the gene-for-gene concept. Annual review of phytopathology, 9(1) :275–296.
- Fones, H. N., Bebbler, D. P., Chaloner, T. M., Kay, W. T., Steinberg, G., and Gurr, S. J. (2020). Threats to global food security from emerging fungal and oomycete crop pathogens. Nature Food, 1(6) :332–342.
- Frailé, A., Pagán, I., Anastasio, G., Sáez, E., and García-Arenal, F. (2010). Rapid genetic diversification and high fitness penalties associated with pathogenicity evolution in a plant virus. Molecular biology and evolution, 28(4) :1425–1437.
- Frankel, O. H. (1939). Analytical yield investigations on new zealand wheat : Iv. blending varieties of wheat. The Journal of Agricultural Science, 29(2) :249–261.
- Frankel, O. H., Bennett, E., et al. (1970). Genetic resources in plants-their exploration and conservation. Genetic resources in plants-their exploration and conservation.
- Fu, Z. Q. and Dong, X. (2013). Systemic acquired resistance : turning local infection into global defense. Annual review of plant biology, 64 :839–863.
- Fukuoka, S. and Okuno, K. (2019). Strategies for breeding durable resistance to rice blast using pi21. Crop Breeding, Genetics and Genomics, 1(2).
- Gandon, S., Guillemet, M., Gatchitch, F., Nicot, A., Renaud, A. C., Tremblay, D. M., and Moineau, S. (2022). Building pyramids against the evolutionary emergence of pathogens. bioRxiv.
- Gandon, S., van Baalen, M., and Jansen, V. A. (2002). The evolution of parasite virulence, superinfection, and host resistance. The American Naturalist, 159(6) :658–669.

-
- Garrett, K. and Mundt, C. (1999). Epidemiology in mixed host populations. Phytopathology, 89(11) :984–990.
- Garrett, K. A., Zúñiga, L., Roncal, E., Forbes, G., Mundt, C., Su, Z., and Nelson, R. (2009). Intraspecific functional diversity in hosts and its effect on disease risk across a climatic gradient. Ecological Applications, 19(7) :1868–1883.
- Gessler, C. and Pertot, I. (2012). Vf scab resistance of malus. Trees, 26(1) :95–108.
- Gigot, C., de Vallavieille-Pope, C., Huber, L., and Saint-Jean, S. (2014). Using virtual 3-d plant architecture to assess fungal pathogen splash dispersal in heterogeneous canopies : a case study with cultivar mixtures and a non-specialized disease causal agent. Annals of Botany, 114(4) :863–876.
- Gourbal, B., Pinaud, S., Beckers, G. J., Van Der Meer, J. W., Conrath, U., and Netea, M. G. (2018). Innate immune memory : An evolutionary perspective. Immunological reviews, 283(1) :21–40.
- Groenewegen, L. (1977). Multilines as a tool in breeding for reliable yields. Cereal Research Communications, pages 125–132.
- Groth, J. (1976). Multilines and “super races” : a simple model. Phytopathology, 66(937) :9.
- Hamelin, F., Mammeri, Y., Aigu, Y., Strelkov, S., and Lewis, M. (2022). Host diversification may split epidemic spread into two successive fronts advancing at different speeds. Bulletin of Mathematical Biology, 84(7) :1–24.
- Hamelin, F. M., Castel, M., Poggi, S., Andrivon, D., and Mailleret, L. (2011). Seasonality and the evolutionary divergence of plant parasites. Ecology, 92(12) :2159–2166.
- Hamilton, W. D., Axelrod, R., and Tanese, R. (1990). Sexual reproduction as an adaptation to resist parasites (a review). Proceedings of the National Academy of Sciences, 87(9) :3566–3573.
- Han, G.-y., Jie, L., Yan, S., Wang, Y.-y., Zhu, Y.-y., and Lu, B.-r. (2016). Intercropping of rice varieties increases the efficiency of blast control through reduced disease occurrence and variability. Journal of integrative agriculture, 15(4) :795–802.
- Higman, B. W. (2000). The sugar revolution. Economic History Review, pages 213–236.

-
- Hirsch, M. W. (1989). Systems of differential equations that are competitive or cooperative. V. convergence in 3-dimensional systems. Journal of differential equations, 80(1) :94–106.
- Huang, R., Kranz, J., and Welz, H. (1994). Selection of pathotypes of *erysiphe graminis* f. sp. *hordei* in pure and mixed stands of spring barley. Plant Pathology, 43(3) :458–470.
- Huang, Y.-J., Balesdent, M.-H., Li, Z.-Q., Evans, N., Rouxel, T., and Fitt, B. D. (2010). Fitness cost of virulence differs between the *AvrM1* and *AvrM4* loci in *Leptosphaeria maculans* (phoma stem canker of oilseed rape). European Journal of Plant Pathology, 126(2) :279.
- Ishibashi, K., Mawatari, N., Miyashita, S., Kishino, H., Meshi, T., and Ishikawa, M. (2012). Coevolution and hierarchical interactions of Tomato mosaic virus and the resistance gene *Tm-1*. PLoS pathogens, 8(10) :e1002975.
- Ishizaki, K., Hoshi, T., Abe, S.-i., Sasaki, Y., Kobayashi, K., Kasaneyaama, H., Matsui, T.-a., and Azuma, S. (2005). Breeding of blast resistant isogenic lines in rice variety “Koshihikari” and evaluation of their characters. Breeding Science, 55(3) :371–377.
- Janzac, B., Montarry, J., Palloix, A., Navaud, O., and Moury, B. (2010). A point mutation in the polymerase of Potato virus Y confers virulence toward the *Pvr4* resistance of pepper and a high competitiveness cost in susceptible cultivar. Molecular plant-microbe interactions, 23(6) :823–830.
- Jeger, M., Griffiths, E., and Jones, D. G. (1981a). Disease progress of non-specialised fungal pathogens in intraspecific mixed stands of cereal cultivars. I. models. Annals of Applied Biology, 98(2) :187–198.
- Jeger, M., Jones, D. G., and Griffiths, E. (1981b). Disease progress of non-specialised fungal pathogens in intraspecific mixed stands of cereal cultivars. II. field experiments. Annals of Applied Biology, 98(2) :199–210.
- Jenner, C. E., Wang, X., Ponz, F., and Walsh, J. A. (2002). A fitness cost for Turnip mosaic virus to overcome host resistance. Virus research, 86(1-2) :1–6.
- Jensen, N. F. (1952). Intra-varietal diversification in oat breeding 1. Agronomy Journal, 44(1) :30–34.
- Johnson, R. et al. (1981). Durable resistance : definition of, genetic control, and attainment in plant breeding. Phytopathology, 71(6) :567–568.

-
- Jones, J. D. and Dangl, J. L. (2006). The plant immune system. nature, 444(7117) :323–329.
- Kampmeijer, P. and Zadoks, J. (1977). Epimul, a simulator of foci and epidemics in mixtures, multilines, and mosaics of resistant and susceptible plants. Wageningen, Netherlands : PUDOC (Centre for agricultural publishing and documentation).
- Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the royal society of london., 115(772) :700–721.
- Khatabi, B., Wen, R.-H., and Hajimorad, M. (2013). Fitness penalty in susceptible host is associated with virulence of soybean mosaic virus on Rsv1-genotype soybean : a consequence of perturbation of HC-Pro and not P3. Molecular plant pathology, 14(9) :885–897.
- Kiær, L. P., Skovgaard, I. M., and Østergård, H. (2009). Grain yield increase in cereal variety mixtures : a meta-analysis of field trials. Field Crops Research, 114(3) :361–373.
- Kiyosawa, S. (1977). Development of methods for the comparison of utility values of varieties carrying various types of resistance. Annals of the New York Academy of Sciences, 287(1) :107–123.
- Kiyosawa, S. (1982). Genetics and epidemiological modeling of breakdown of plant disease resistance. Annual Review of Phytopathology, 20(1) :93–117.
- Koizumi, Mew TW, B. E. H. B. (2001). Rice blast control with multilines in japan. Exploiting Biodiversity for Sustainable Pest Management. Manila : International Rice Research Institute, pages 143–157.
- Koizumi, S., Ashizawa, T., and Zenbayashi, K. (2004). Durable control of rice blast disease with multilines. pages 191–199.
- Kristoffersen, R., Jørgensen, L. N., Eriksen, L. B., Nielsen, G. C., and Kiær, L. P. (2020). Control of septoria tritici blotch by winter wheat cultivar mixtures : meta-analysis of 19 years of cultivar trials. Field Crops Research, 249 :107696.
- Kuč, J. (1982). Induced immunity to plant disease. Bioscience, 32(11) :854–860.
- Kumar, G., Rashid, M. M., Teli, B., Bajpai, R., Nanda, S., and Yadav, S. K. (2021). Cultivar mixture : old but impactful plant disease management strategy. International Journal of Economic Plants, 8(3) :113–119.

-
- Laine, A.-L. (2011). Context-dependent effects of induced resistance under co-infection in a plant–pathogen interaction. Evolutionary Applications, 4(5) :696–707.
- Lannou, C. (2012). Variation and selection of quantitative traits in plant pathogens. Annual review of phytopathology, 50 :319–338.
- Lannou, C., De Vallavieille-Pope, C., and Goyeau, H. (1995). Induced resistance in host mixtures and its effect on disease control in computer-simulated epidemics. Plant Pathology, 44(3) :478–489.
- Lannou, C., Hubert, P., and Gimeno, C. (2005). Competition and interactions among stripe rust pathotypes in wheat-cultivar mixtures. Plant Pathology, 54(5) :699–712.
- Lannou, C. and Mundt, C. (1996). Evolution of a pathogen population in host mixtures : simple race–complex race competition. Plant Pathology, 45(3) :440–453.
- Lannou, C. and Mundt, C. (1997). Evolution of a pathogen population in host mixtures : rate of emergence of complex races. Theoretical and applied genetics, 94(8) :991–999.
- Leach, J. E., Vera Cruz, C. M., Bai, J., and Leung, H. (2001). Pathogen fitness penalty as a predictor of durability of disease resistance genes. Annual review of phytopathology, 39(1) :187–224.
- Leenhardt, S., Mamy, L., Pesce, S., Sanchez, W., Achard, A.-L., Amichot, M., Artigas, J., Aviron, S., Barthélémy, C., Beaudouin, R., et al. (2022). Impacts des produits phytopharmaceutiques sur la biodiversité et les services écosystémiques.
- Leonard, K. (1969). Factors affecting rates of stem rust increase in mixed plantings of susceptible and resistant oat varieties. Phytopathology.
- Leonard, K. (1977). Selection pressures and plant pathogens. NYASA, 287(1) :207–222.
- Leonard, K. and Czocho, R. (1980). Theory of genetic interactions among populations of plants and their pathogens. Annual Review of Phytopathology, 18(1) :237–258.
- Leung, H., Zhu, Y., Revilla-Molina, I., Fan, J. X., Chen, H., Pangga, I., Cruz, C. V., and Mew, T. W. (2003). Using genetic diversity to achieve sustainable rice disease management. Plant Disease, 87(10) :1156–1169.

-
- Liljeroth, E., Bengtsson, T., Wiik, L., and Andreasson, E. (2010). Induced resistance in potato to phytophthora infestans—effects of baba in greenhouse and field tests with different potato varieties. European Journal of Plant Pathology, 127(2) :171–183.
- Louwaars, N. P. (2018). Plant breeding and diversity : A troubled relationship? Euphytica, 214(7) :1–9.
- Madden, L. V., Hughes, G., and Van Den Bosch, F. (2007). The study of plant disease epidemics. American Phytopathology Society.
- Madden, L. V. and Van Den Bosch, F. (2002). A population-dynamics approach to assess the threat of plant pathogens as biological weapons against annual crops : Using a coupled differential-equation model, we show the conditions necessary for long-term persistence of a plant disease after a pathogenic microorganism is introduced into a susceptible annual crop. BioScience, 52(1) :65–74.
- Mailleret, L., Castel, M., Montarry, J., and Hamelin, F. M. (2012). From elaborate to compact seasonal plant epidemic models and back : is competitive exclusion in the details? Theoretical ecology, 5(3) :311–324.
- Maleck, K., Levine, A., Eulgem, T., Morgan, A., Schmid, J., Lawton, K. A., Dangl, J. L., and Dietrich, R. A. (2000). The transcriptome of *Arabidopsis thaliana* during systemic acquired resistance. Nature genetics, 26(4) :403.
- Mann, C. (1997). Reseeding the green revolution. Science, 277(5329) :1038–1043.
- Maredia, M. K., Pingali, P. L., et al. (2001). Environmental impacts of productivity-enhancing crop research : a critical review.
- Marshall, D. and Pryor, A. (1978). Multiline varieties and disease control. Theoretical and Applied Genetics, 51(4) :177–184.
- Marshall, D. and Weir, B. (1985). Multiline varieties and disease control. Theoretical and Applied Genetics, 69(5) :463–474.
- Marshall, D. R. (1989). Modeling the effects of multiline varieties on the population genetics of plant pathogens. Plant disease epidemiology, 2 :248–317.

-
- Martin, R. L., Le Boulch, P., Clin, P., Schwarzenberg, A., Yvin, J.-C., Andrivon, D., Nguema-Ona, E., and Val, F. (2020). A comparison of pti defense profiles induced in solanum tuberosum by pamp and non-pamp elicitors shows distinct, elicitor-specific responses. Plos one, 15(8) :e0236633.
- Massias, J., Brustel, J., Robin, M.-H., and Hazard, L. (2020). Variété population.
- Matthews, G. (2015). Pesticides : health, safety and the environment. John Wiley & Sons.
- Mazoyer, M. and Roudart, L. (2017). Histoire des agricultures du monde. Du néolithique à la crise contemporaine. Média Diffusion.
- McDonald, B. A. and Linde, C. (2002). Pathogen population genetics, evolutionary potential, and durable resistance. Annual review of phytopathology, 40(1) :349–379.
- McDonald, B. A. and Stukenbrock, E. H. (2016). Rapid emergence of pathogens in agroecosystems : global threats to agricultural sustainability and food security. Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences, 371(1709) :20160026.
- Merz, U. and Wolfe, M. (1996). Barley and wheat mixtures in switzerland : resume and outlook. pages 191–192.
- Métraux, J., Signer, H., Ryals, J., Ward, E., Wyss-Benz, M., Gaudin, J., Raschdorf, K., Schmid, E., Blum, W., and Inverardi, B. (1990). Increase in salicylic acid at the onset of systemic acquired resistance in cucumber. Science, 250(4983) :1004–1006.
- Mikaberidze, A., McDonald, B. A., and Bonhoeffer, S. (2015). Developing smarter host mixtures to control plant disease. Plant Pathology, 64(4) :996–1004.
- Mikaberidze, A., Mundt, C. C., and Bonhoeffer, S. (2016). Invasiveness of plant pathogens depends on the spatial scale of host distribution. Ecological Applications, 26(4) :1238–1248.
- Milgroom, M. G. (2015). Population biology of plant pathogens : genetics, ecology, and evolution. APS Press.
- Mishina, T. E. and Zeier, J. (2007). Pathogen-associated molecular pattern recognition rather than development of tissue necrosis contributes to bacterial induction of systemic acquired resistance in arabidopsis. The Plant Journal, 50(3) :500–513.

-
- Montarry, J., Hamelin, F. M., Glais, I., Corbière, R., and Andrivon, D. (2010). Fitness costs associated with unnecessary virulence factors and life history traits : evolutionary insights from the potato late blight pathogen *Phytophthora infestans*. BMC Evolutionary Biology, 10(1) :283.
- Montazeaud, G., Rousset, F., Fort, F., Violle, C., Fréville, H., and Gandon, S. (2020). Farming plant cooperation in crops. Proceedings of the Royal Society B, 287(1919) :20191290.
- Moreno R, G., Castillo Z, J., et al. (1990). The variety colombia : a variety of coffee with resistance to rust (hemileia vastatrix berk. and br. Technical Bulletin Cenicafe (Colombia), (9).
- Mundt, C. (2002). Use of multiline cultivars and cultivar mixtures for disease management. Annual review of phytopathology, 40(1) :381–410.
- Mundt, C., Brophy, L., and Schmitt, M. (1995). Disease severity and yield of pure-line wheat cultivars and mixtures in the presence of eyespot, yellow rust, and their combination. Plant Pathology, 44(1) :173–182.
- Mundt, C. and Browning, J. (1985). Development of crown rust epidemics in genetically diverse oat populations : effect of genotype unit area. Phytopathology, 75(5) :607–610.
- Mundt, C. C. (2014). Durable resistance : a key to sustainable management of pathogens and pests. Infection, Genetics and Evolution, 27 :446–455.
- Naveed, Z. A., Wei, X., Chen, J., Mubeen, H., and Ali, G. S. (2020). The pti to eti continuum in phytophthora-plant interactions. Frontiers in Plant Science, 11 :593905.
- Newton, A. and Guy, D. (2009). The effects of uneven, patchy cultivar mixtures on disease control and yield in winter barley. Field Crops Research, 110(3) :225–228.
- Ngou, B. P. M., Ahn, H.-K., Ding, P., and Jones, J. D. (2021). Mutual potentiation of plant immunity by cell-surface and intracellular receptors. Nature, 592(7852) :110–115.
- Ngugi, H., King, S., Holt, J., and Julian, A. (2001). Simultaneous temporal progress of sorghum anthracnose and leaf blight in crop mixtures with disparate patterns. Phytopathology, 91(8) :720–729.

-
- Nilusmas, S., Mercat, M., Perrot, T., Djian-Caporalino, C., Castagnone-Sereno, P., Touzeau, S., Calcagno, V., and Mailleret, L. (2020a). Multi-seasonal modelling of plant-nematode interactions reveals efficient plant resistance deployment strategies. Evolutionary applications, 13(9) :2206–2221.
- Nilusmas, S., Mercat, M., Perrot, T., Djian-Caporalino, C., Castagnone-Sereno, P., Touzeau, S., Calcagno, V., and Mailleret, L. (2020b). Multiseasonal modelling of plant-nematode interactions reveals efficient plant resistance deployment strategies. Evolutionary Applications.
- Oerke, E.-C. (2006). Crop losses to pests. The Journal of Agricultural Science, 144(1) :31–43.
- Ohtsuki, A. and Sasaki, A. (2006). Epidemiology and disease-control under gene-for-gene plant–pathogen interaction. Journal of theoretical biology, 238(4) :780–794.
- Orellana-Torrejón, C., Vidal, T., Boixel, A.-L., Géglise, S., Saint-Jean, S., and Suffert, F. (2022). Annual dynamics of zymoseptoria tritici populations in wheat cultivar mixtures : A compromise between the efficacy and durability of a recently broken-down resistance gene? Plant Pathology, 71(2) :289–303.
- Ostergaard, H. (1983). Predicting development of epidemics on cultivar mixtures. Phytopathology, 73 :166–172.
- Ostfeld, R. S. and Keesing, F. (2012). Effects of host diversity on infectious disease. Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics, 43(157) :2012.
- Palloix, A., Ayme, V., and Moury, B. (2009). Durability of plant major resistance genes to pathogens depends on the genetic background, experimental evidence and consequences for breeding strategies. New Phytologist, 183(1) :190–199.
- Papaïx, J., Goyeau, H., Du Cheyron, P., Monod, H., and Lannou, C. (2011). Influence of cultivated landscape composition on variety resistance : an assessment based on wheat leaf rust epidemics. New Phytologist, 191(4) :1095–1107.
- Papaïx, J., Rimbaud, L., Burdon, J. J., Zhan, J., and Thrall, P. H. (2018). Differential impact of landscape-scale strategies for crop cultivar deployment on disease dynamics, resistance durability and long-term evolutionary control. Evolutionary applications, 11(5) :705–717.

-
- Papaïx, J., Touzeau, S., Monod, H., and Lannou, C. (2014). Can epidemic control be achieved by altering landscape connectivity in agricultural systems? *Ecological Modelling*, 284 :35–47.
- Parlevliet, J. E. (2002). Durability of resistance against fungal, bacterial and viral pathogens; present situation. *Euphytica*, 124(2) :147–156.
- Pastor, V., Luna, E., Mauch-Mani, B., Ton, J., and Flors, V. (2013). Primed plants do not forget. *Environmental and experimental botany*, 94 :46–56.
- Peressotti, E., Wiedemann-Merdinoglu, S., Delmotte, F., Bellin, D., Di Gaspero, G., Testolin, R., Merdinoglu, D., and Mestre, P. (2010). Breakdown of resistance to grapevine downy mildew upon limited deployment of a resistant variety. *BMC Plant Biology*, 10(1) :1–11.
- Perronne, R., Diguët, S., de Vallavieille-Pope, C., Leconte, M., and Enjalbert, J. (2017). A framework to characterize the commercial life cycle of crop varieties : Application to the case study of the influence of yellow rust epidemics on french bread wheat varieties. *Field Crops Research*, 209 :159–167.
- Pingali, P. L. (2012). Green revolution : impacts, limits, and the path ahead. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(31) :12302–12308.
- Pink, D. and Puddephat, I. (1999). Deployment of disease resistance genes by plant transformation—a ‘mix and match’ approach. *Trends in plant science*, 4(2) :71–75.
- Ploetz, R. C. (2007). Diseases of tropical perennial crops : challenging problems in diverse environments. *Plant Disease*, 91(6) :644–663.
- Poulicard, N., Pinel-Galzi, A., Hébrard, E., and Fargette, D. (2010). Why Rice yellow mottle virus, a rapidly evolving RNA plant virus, is not efficient at breaking rymv1-2 resistance. *Molecular plant pathology*, 11(1) :145–154.
- Prieto, I., Violle, C., Barre, P., Durand, J.-L., Ghesquiere, M., and Litrico, I. (2015). Complementary effects of species and genetic diversity on productivity and stability of sown grasslands. *Nature Plants*, 1(4) :1–5.
- Pruitt, R. N., Gust, A. A., and Nürnberger, T. (2021). Plant immunity unified. *Nature plants*, 7(4) :382–383.

-
- Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., Srivastav, A. L., and Kausshal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. Journal of Cleaner Production, 283 :124657.
- Reiss, E. R. and Drinkwater, L. E. (2018). Cultivar mixtures : a meta-analysis of the effect of intraspecific diversity on crop yield. Ecological applications, 28(1) :62–77.
- Renard, D. and Tilman, D. (2021). Cultivate biodiversity to harvest food security and sustainability. Current Biology, 31(19) :R1154–R1158.
- Rimbaud, L., Fabre, F., Papaïx, J., Moury, B., Lannou, C., Barrett, L. G., and Thrall, P. H. (2021). Models of plant resistance deployment. Annual review of phytopathology, 59 :125–152.
- Rimbaud, L., Papaïx, J., Barrett, L. G., Burdon, J. J., and Thrall, P. H. (2018a). Mosaics, mixtures, rotations or pyramiding : What is the optimal strategy to deploy major gene resistance? Evolutionary Applications, 11(10) :1791–1810.
- Rimbaud, L., Papaïx, J., Rey, J.-F., Barrett, L. G., and Thrall, P. H. (2018b). Assessing the durability and efficiency of landscape-based strategies to deploy plant resistance to pathogens. PLoS computational biology, 14(4) :e1006067.
- Romero, G., Vásquez, L. M., Lashermes, P., and Herrera, J. C. (2014). Identification of a major QTL for adult plant resistance to coffee leaf rust (*Hemileia vastatrix*) in the natural timor hybrid (*Coffea arabica* x *C. canephora*). Plant Breeding, 133(1) :121–129.
- Ross, A. F. (1961). Systemic acquired resistance induced by localized virus infections in plants. Virology, 14(3) :340–358.
- Rousseau, E., Bonneault, M., Fabre, F., Moury, B., Mailleret, L., and Grogard, F. (2019). Virus epidemics, plant-controlled population bottlenecks and the durability of plant resistance. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 374(1775) :20180263.
- Sacristán, S. and García-arenal, F. (2008). The evolution of virulence and pathogenicity in plant pathogen populations. Molecular plant pathology, 9(3) :369–384.
- Sapoukhina, N., Paillard, S., Dedryver, F., and de Vallavieille-Pope, C. (2013). Quantitative plant resistance in cultivar mixtures : wheat yellow rust as a modeling case study. New Phytologist, 200(3) :888–897.

-
- Sasaki, A. (2000). Host-parasite coevolution in a multilocus gene-for-gene system. Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences, 267(1458) :2183–2188.
- Saubeau, G., Perrin, F., Marnet, N., Andrivon, D., and Val, F. (2016). Hormone signalling pathways are differentially involved in quantitative resistance of potato to phytophthora infestans. Plant Pathology, 65(2) :342–352.
- Segarra, J. (2005). Stable polymorphisms in a two-locus gene-for-gene system. Phytopathology, 95(7) :728–736.
- Shah, J. and Zeier, J. (2013). Long-distance communication and signal amplification in systemic acquired resistance. Frontiers in plant science, 4 :30.
- Shaw, M. (1994). Seasonally induced chaotic dynamics and their implications in models of plant disease. Plant Pathology, 43(5) :790–801.
- Skelsey, P., Rossing, W. A., Kessel, G. J., and van der Werf, W. (2010). Invasion of phytophthora infestans at the landscape level : how do spatial scale and weather modulate the consequences of spatial heterogeneity in host resistance? Phytopathology, 100(11) :1146–1161.
- Smith, H. L. (2008). Monotone dynamical systems : An introduction to the theory of competitive and cooperative systems : An introduction to the theory of competitive and cooperative systems. (American Mathematical Soc.) :41.
- Smithson, J. B. and Lenne, J. M. (1996). Varietal mixtures : a viable strategy for sustainable productivity in subsistence agriculture. Annals of applied biology, 128(1) :127–158.
- Soto, C., Grogard, F., and Mailleret, L. (2021). Consideration of plant immunity in the deployment of resistant plants in seasonal agrosystems. Stage de 4ème année d'école d'ingénieur et projet de fin d'étude.
- Stukenbrock, E. H. and McDonald, B. A. (2008). The origins of plant pathogens in agroecosystems. Annual Review of Phytopathology, 46 :75–100.
- Tellier, A. and Brown, J. K. (2007a). Polymorphism in multilocus host–parasite coevolutionary interactions. Genetics, 177(3) :1777–1790.
- Tellier, A. and Brown, J. K. (2007b). Stability of genetic polymorphism in host–parasite interactions. Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences, 274(1611) :809–817.

-
- Tellier, A. and Brown, J. K. (2008). The relationship of host-mediated induced resistance to polymorphism in gene-for-gene relationships. Phytopathology, 98(1) :128–136.
- Tellier, A. and Brown, J. K. (2009). The influence of perenniality and seed banks on polymorphism in plant-parasite interactions. The American Naturalist, 174(6) :769–779.
- Tellier, A. and Hamelin, F. (2021). Coévolution des hôtes et de leurs parasites : la théorie.
- Thrall, P. H. and Burdon, J. J. (2003). Evolution of virulence in a plant host-pathogen metapopulation. Science, 299(5613) :1735–1737.
- Thrupp, L. A. (2000). Linking agricultural biodiversity and food security : the valuable role of agrobiodiversity for sustainable agriculture. International Affairs, 76(2) :265–281.
- Tidbury, H. J., Best, A., and Boots, M. (2012). The epidemiological consequences of immune priming. Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences, 279(1746) :4505–4512.
- Tilman, D., Cassman, K. G., Matson, P. A., Naylor, R., and Polasky, S. (2002). Agricultural sustainability and intensive production practices. Nature, 418(6898) :671–677.
- Tilman, D., Clark, M., Williams, D. R., Kimmel, K., Polasky, S., and Packer, C. (2017). Future threats to biodiversity and pathways to their prevention. Nature, 546(7656) :73–81.
- Tilman, D., Fargione, J., Wolff, B., D’antonio, C., Dobson, A., Howarth, R., Schindler, D., Schlesinger, W. H., Simberloff, D., and Swackhamer, D. (2001). Forecasting agriculturally driven global environmental change. science, 292(5515) :281–284.
- Uekoetter, F. (2011). The magic of one : Reflections on the pathologies of monoculture. RCC perspectives, (2) :1–20.
- Val, F., Desender, S., Bernard, K., Potin, P., Hamelin, G., and Andrivon, D. (2008). A culture filtrate of *Phytophthora infestans* primes defense reaction in potato cell suspensions. Phytopathology, 98(6) :653–658.
- Vallad, G. E. and Goodman, R. M. (2004). Systemic acquired resistance and induced systemic resistance in conventional agriculture. Crop science, 44(6) :1920–1934.
- van den Berg, F., Bacaer, N., Metz, J. A., Lannou, C., and van den Bosch, F. (2011). Periodic host absence can select for higher or lower parasite transmission rates. Evolutionary Ecology, 25(1) :121–137.

-
- Van den Bosch, F and Gilligan, C. (2003). Measures of durability of resistance. Phytopathology, 93(5) :616–625.
- Vanderplank, J. E. (1968). Disease resistance in plants. Academic Press.
- Vanloqueren, G. and Baret, P. V. (2008). Why are ecological, low-input, multi-resistant wheat cultivars slow to develop commercially? a belgian agricultural ‘lock-in’ case study. Ecological economics, 66(2-3) :436–446.
- Verberne, M. C., Verpoorte, R., Bol, J. F., Mercado-Blanco, J., and Linthorst, H. J. (2000). Overproduction of salicylic acid in plants by bacterial transgenes enhances pathogen resistance. Nature biotechnology, 18(7) :779.
- Verly, C., Djoman, A. C. R., Rigault, M., Giraud, F., Rajjou, L., Saint-Macary, M.-E., and Delagi, A. (2020). Plant defense stimulator mediated defense activation is affected by nitrate fertilization and developmental stage in arabidopsis thaliana. Frontiers in plant science, 11 :583.
- Vlot, A. C., Klessig, D. E., and Park, S.-W. (2008). Systemic acquired resistance : the elusive signal(s). Current opinion in plant biology, 11(4) :436–442.
- Walters, D., Walsh, D., Newton, A., and Lyon, G. (2005). Induced resistance for plant disease control : maximizing the efficacy of resistance elicitors. Phytopathology, 95(12) :1368–1373.
- Walters, D. R., Newton, A. C., and Lyon, G. D. (2014). Induced resistance for plant defense : a sustainable approach to crop protection. John Wiley & Sons.
- Ward, R., Gonthier, D., and Nicholls, C. (2017). Ecological resilience to coffee rust : Varietal adaptations of coffee farmers in Copán, Honduras. Agroecology and Sustainable Food Systems, 41(9-10) :1081–1098.
- Watkinson-Powell, B., Gilligan, C., and Cunniffe, N. J. (2019). When does spatial diversification usefully maximise the durability of crop disease resistance? Phytopathology, (ja).
- Wichmann, G. and Bergelson, J. (2004). Effector genes of *Xanthomonas axonopodis* pv. *vesicatoria* promote transmission and enhance other fitness traits in the field. Genetics, 166(2) :693–706.

-
- Wilkinson, S. W., Magerøy, M. H., López Sánchez, A., Smith, L. M., Furci, L., Cotton, T. A., Krokene, P., and Ton, J. (2019). Surviving in a hostile world : plant strategies to resist pests and diseases. Annual Review of Phytopathology, 57 :505–529.
- Wilson, C. and Tisdell, C. (2001). Why farmers continue to use pesticides despite environmental, health and sustainability costs. Ecological economics, 39(3) :449–462.
- Wolfe, M. (1985). The current status and prospects of multiline cultivars and variety mixtures for disease resistance. Annual review of phytopathology, 23(1) :251–273.
- Wolfe, M. (1992). Barley diseases : maintaining the value of our varieties. Barley genetics VI, 2 :1055–1067.
- Wolfe, M. S. and Barrett, J. A. (1977). Population genetics of powdery mildew epidemics. Annals of the New York Academy of Sciences, 287(1) :151–163.
- Wolfe, M. S. and Ceccarelli, S. (2020). The increased use of diversity in cereal cropping requires more descriptive precision. Journal of the Science of Food and Agriculture, 100(11) :4119–4123.
- Wuest, S. E., Peter, R., and Niklaus, P. A. (2021). Ecological and evolutionary approaches to improving crop variety mixtures. Nature Ecology & Evolution, 5(8) :1068–1077.
- Xu, X. (2012). Super-races are not likely to dominate a fungal population within a life time of a perennial crop plantation of cultivar mixtures : a simulation study. BMC ecology, 12(1) :16.
- Yang, L.-N., Pan, Z.-C., Zhu, W., Wu, E., He, D.-C., Yuan, X., Qin, Y.-Y., Wang, Y., Chen, R.-S., Thrall, P. H., et al. (2019). Enhanced agricultural sustainability through within-species diversification. Nature Sustainability, 2(1) :46–52.
- Yuan, M., Jiang, Z., Bi, G., Nomura, K., Liu, M., Wang, Y., Cai, B., Zhou, J.-M., He, S. Y., and Xin, X.-F. (2021). Pattern-recognition receptors are required for nlr-mediated plant immunity. Nature, 592(7852) :105–109.
- Zeven, A. and Waninge, J. (1985). The yielding capacity of the winter wheat multiline tumult, its components and recurrent parent tadora. Cereal Research Communication, pages 85–87.
- Zhan, J., Thrall, P. H., and Burdon, J. J. (2014). Achieving sustainable plant disease management through evolutionary principles. Trends in Plant Science, 19(9) :570–575.

Zhan, J., Thrall, P. H., Papaïx, J., Xie, L., and Burdon, J. J. (2015). Playing on a pathogen's weakness : using evolution to guide sustainable plant disease control strategies. Annual review of phytopathology, 53 :19–43.

Zhu, Y., Chen, H., Fan, J., Wang, Y., Li, Y., Chen, J., Fan, J., Yang, S., Hu, L., Leung, H., et al. (2000). Genetic diversity and disease control in rice. Nature, 406(6797) :718.

Zivković, D., John, S., Verin, M., Stephan, W., Tellier, A., et al. (2019). Neutral genomic signatures of host-parasite coevolution. BMC Evolutionary Biology, 19(1) :1–11.

Titre : Modéliser les dynamiques épidémiques avec priming immunitaire au sein de mélanges variétaux

Mot clés : Agroécologie, gestion durable des résistances, immunité végétale, virulence, interactions hôtes-pathogènes, modèles épidémiologiques

Résumé : Permettre aux agriculteurs de s'affranchir des pesticides et préserver les ressources génétiques cultivées en limitant l'émergence de nouvelles maladies est l'un des objectifs de la transition agroécologique. Les mélanges variétaux sont une solution efficace et plus durable que les cultures pures de variétés résistantes pour la maîtrise des épidémies, mais leur fonctionnement est encore mal compris. L'immunité végétale et plus précisément le *priming* immunitaire est parfois évoqué pour expliquer l'efficacité observée des mélanges, mais son influence sur les épidémies reste peu étudiée. J'ai donc développé des modèles épidémiologiques qui montrent l'impact potentiel du *priming* dans l'efficacité observée des mélanges variétaux. Dans un mélange de variétés sensibles et résistantes, le *priming* peut ainsi diminuer la prévalence des maladies comparativement

aux cultures pures de variétés résistantes. Dans un mélange de variétés résistantes, le *priming* réduit également le nombre minimal de gènes de résistance requis pour rester sous un seuil de prévalence acceptable. De plus, les modèles développés permettent d'évaluer les proportions optimales des variétés pour renforcer l'efficacité des mélanges et accroître la durabilité des résistances utilisées. Ils montrent que la variété à insérer en plus grande proportion est la moins coûteuse à contourner pour l'agent pathogène. Ces nouveaux apports théoriques, parfois contre-intuitifs mais explicables écologiquement, soulignent l'importance de l'immunité individuelle à l'échelle de la population, et encouragent de futures recherches pour mieux utiliser le *priming* dans les stratégies de protection des plantes.

Title: Modelling epidemics dynamics with immune priming in cultivar mixtures

Keywords: Agroecology, sustainable resistance management, plant immunity, virulence, host-pathogen interactions, epidemiological model

Abstract: Allowing growers to get free from pesticide use and preserving cultivated genetic resources while limiting the emergence of new diseases is one of the aims of the ongoing agroecological transition. To these ends, cultivar mixtures are an effective and more sustainable solution than pure stands of resistant cultivars, but a lack of understanding persists about how they work. Plant immunity and more specifically immune priming is sometimes mentioned to explain the observed efficiency of mixtures, but its mode of action on epidemics is still poorly known. I thus developed epidemiological models to identify the effects of priming on the effectiveness of mixtures. These models evidence that priming is critical to explain the observed effectiveness of cultivar mixtures. In a mixture of susceptible and resistant cultivars, prim-

ing decreases disease prevalence compared to a pure stand of the resistant host. In a mixture of resistant cultivars, priming also reduces the number or resistance genes needed to maintain disease prevalence below an acceptable threshold. In addition, the models make it possible to evaluate in what proportions cultivars should be mixed to optimize mixture efficiency and increase the durability of the resistances used. The variety to be mixed in the greatest proportion is the one that is the least costly for the pathogen to break. These novel theoretical contributions, sometimes counter intuitive but explainable ecologically, highlight how individual immunity scales up at the population level, and encourage future research to best exploit priming in plant protection strategies.