

Collège de France – Chaire d'Innovation technologique Liliane Bettencourt
10 Avril 2019, Paris

Adaptation à la consommation de lait chez l'Homme : un cas d'école encore bien mystérieux

Laure Ségurel

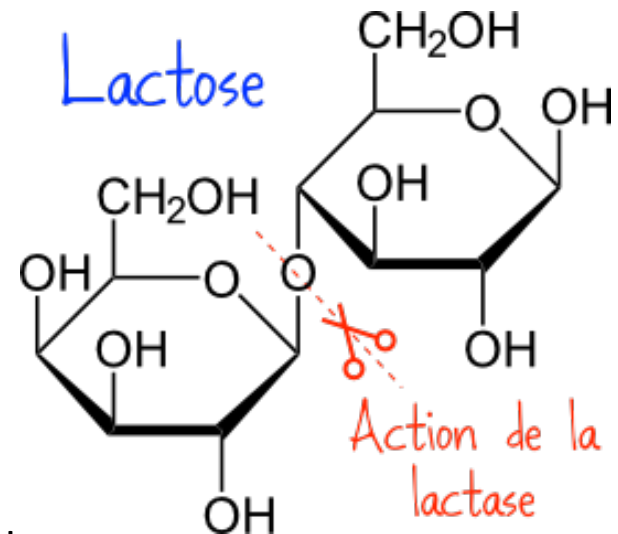
CNRS, Musée de l'Homme





Lactase, l'enzyme de digestion du lait

- Le lactose n'est pas digestible tel quel
- Lactase = hydrolyse le lactose en sucres digestibles (glucose et galactose)
- Chez tous les mammifères, après le sevrage, la lactase n'est plus exprimée dans l'intestin car plus utile...
... sauf chez l'Homme



Lactose → Glucose + Galactose

Persistence de la lactase (PL) chez l'Homme

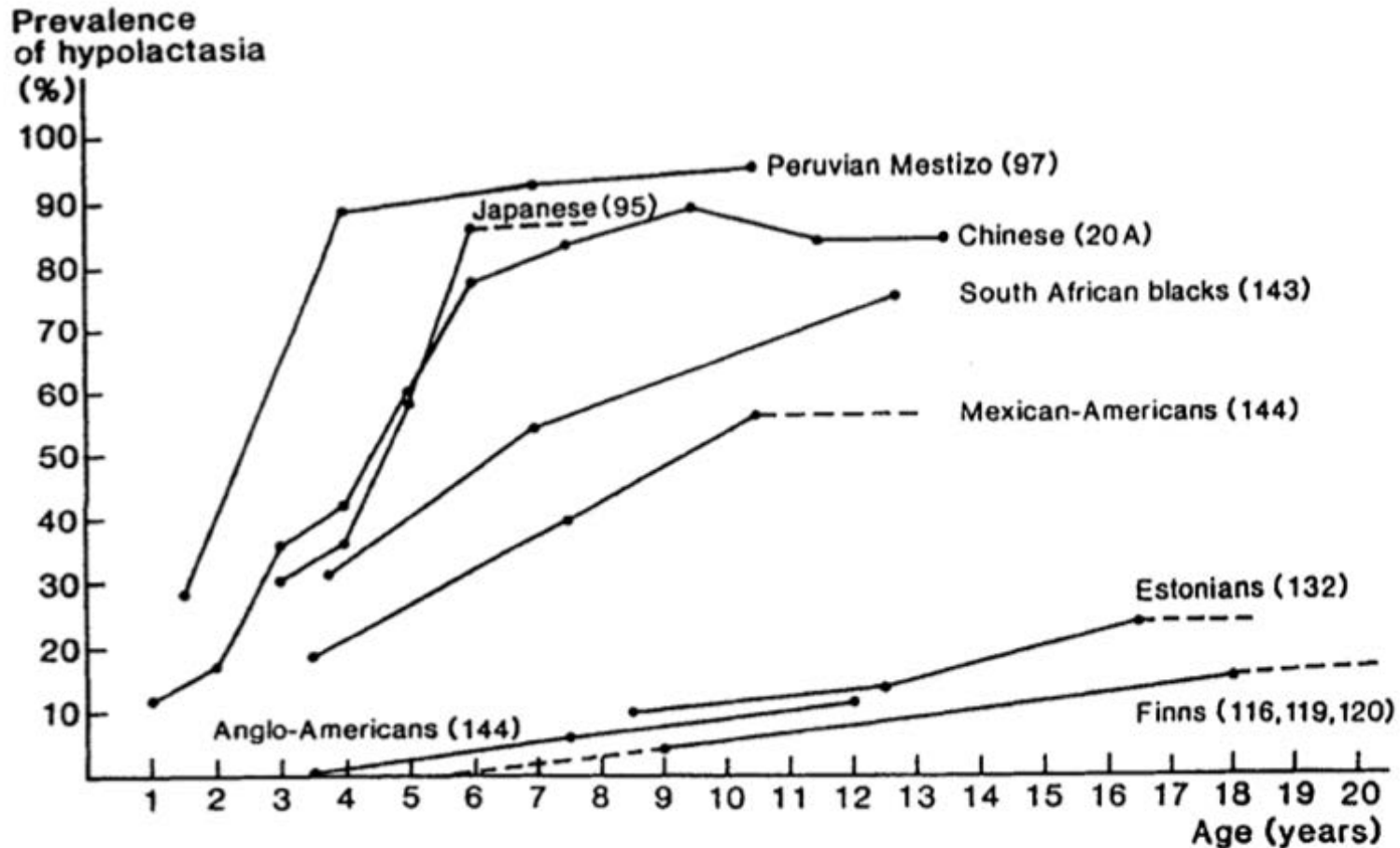
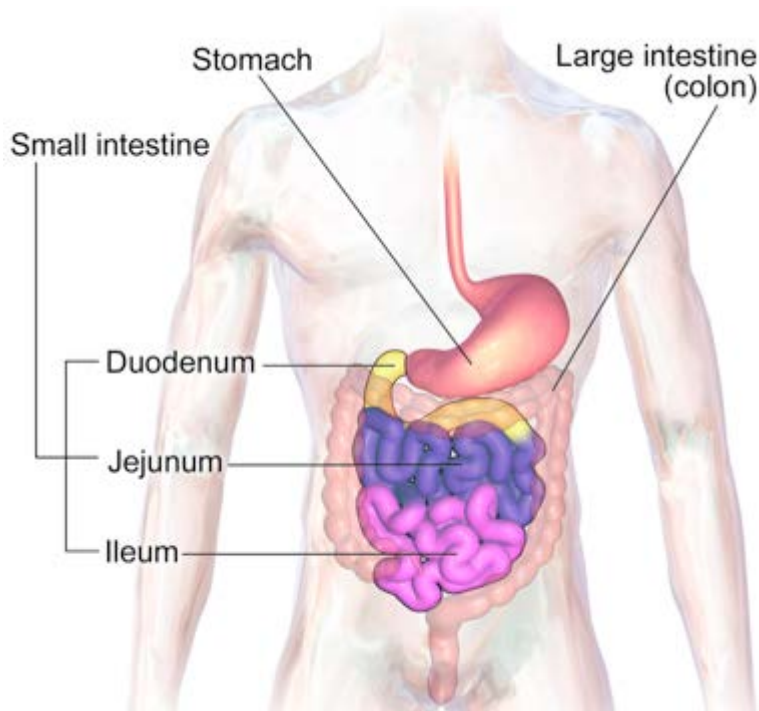


Fig. 2. Change in the prevalence of hypolactasia by age in children and adolescents of selected populations.

Mesurer le phénotype de PL

- Approche directe: Biopsies intestinales et mesures enzymatiques
- Approches indirectes: mesurer, après une prise de 50 g de lactose (ie 1L de lait) à jeun
 - **LP:** Augmentation du taux de glucose dans le sang
 - **LNP:** Présence de lactose dans le colon

Devenir du lactose



1- Small intestine: Human lactase (LP)

Lactose → Glucose + Galactose

2- Large intestine / colon (non LP)

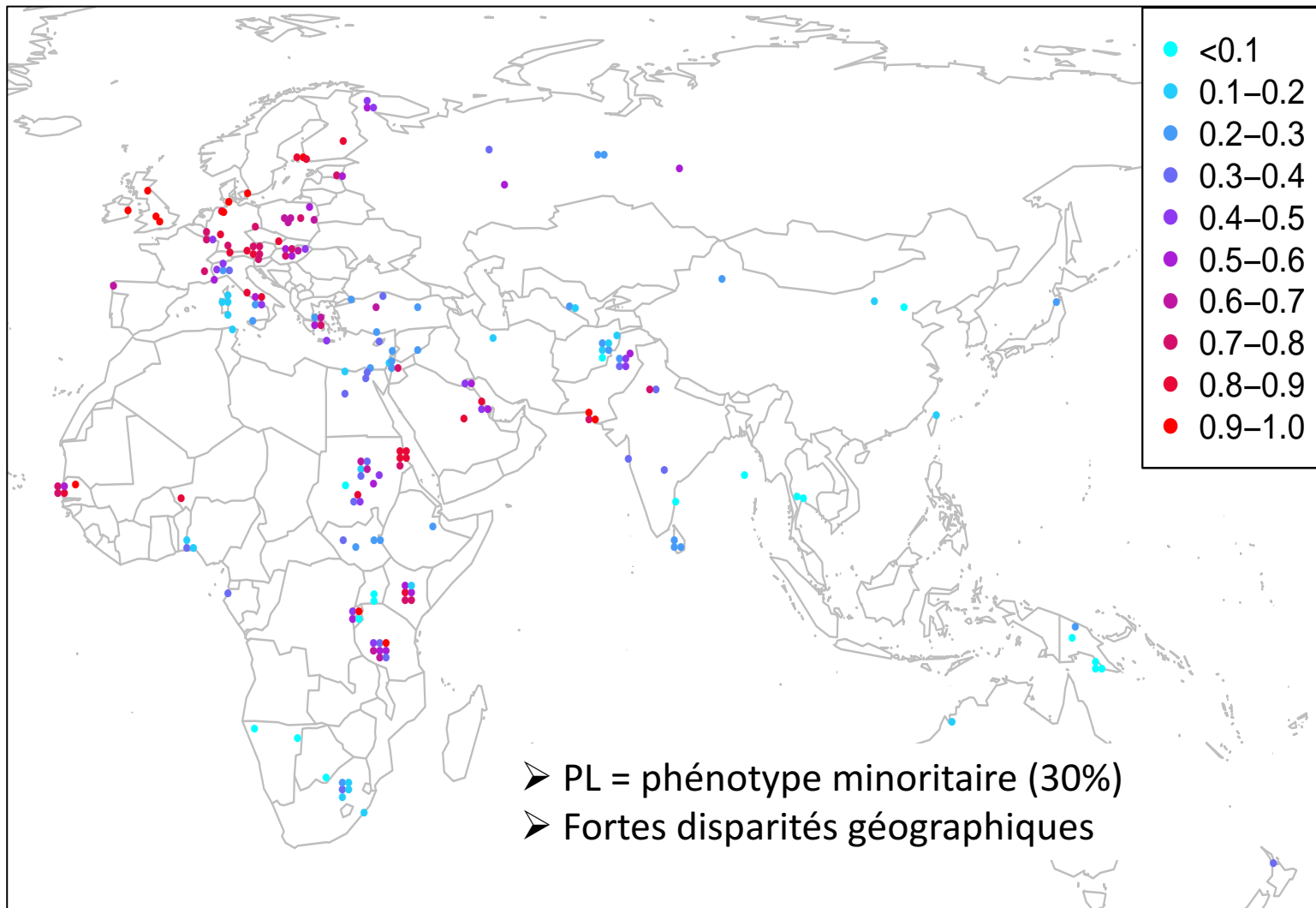
- Osmotic shock → diarrhea
- Bacterial fermentation
 - CO₂, H₂
 - Flatulence, cramps

Mesurer le phénotype de PL

- Approche directe: Biopsies intestinales et mesures enzymatiques
- Approches indirectes: mesurer, après une prise de 50 g de lactose (ie 1L de lait) à jeun
 - **LP:** Augmentation du taux de glucose dans le sang
 - **LNP:** Présence de lactose dans le colon
 - Taux d'H₂ dans l'air expiré
 - Symptômes (crampes abdominales, diarrhée)

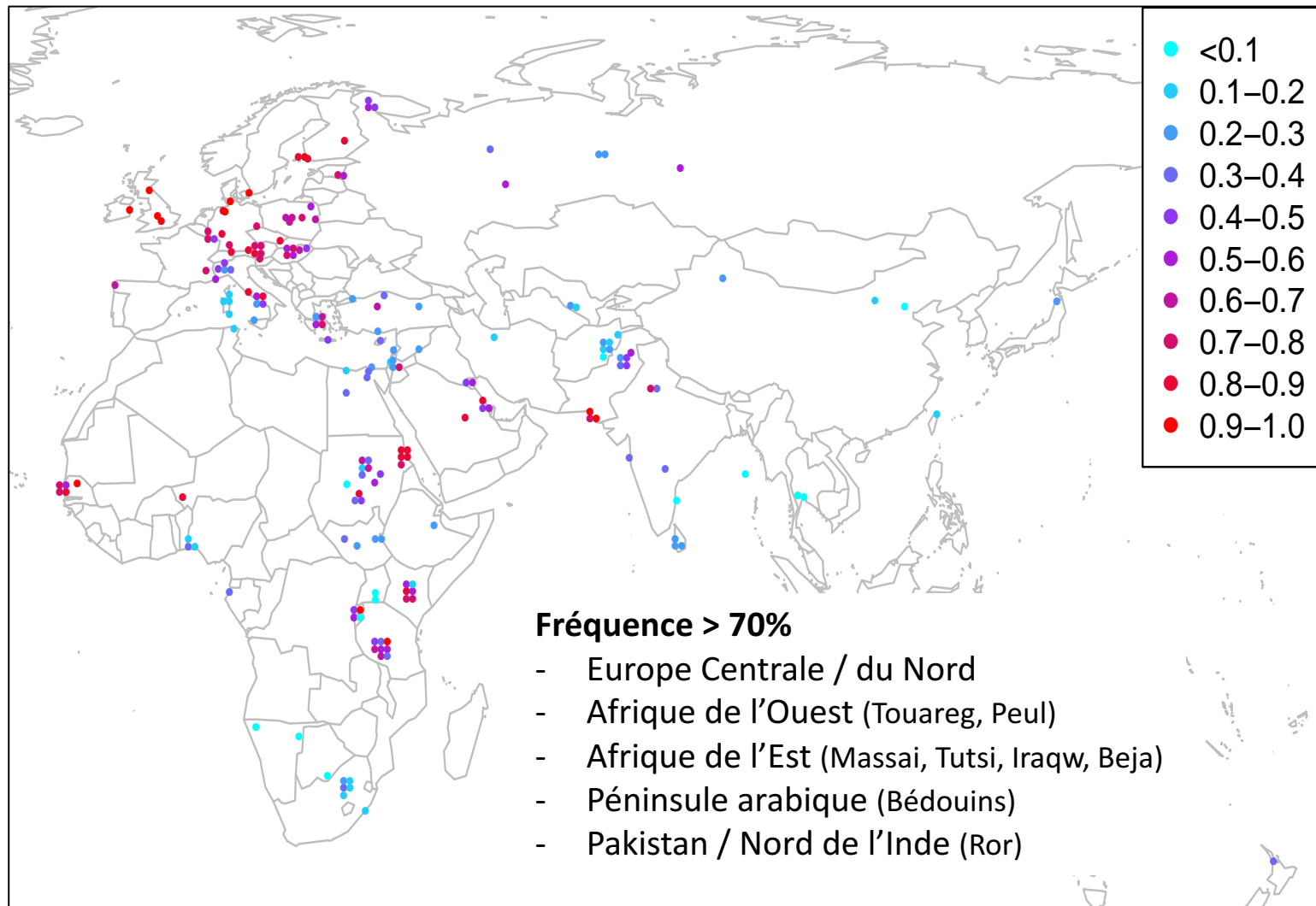
→ *Peuvent varier en fonction de la composition des bactéries intestinales*

Prévalence mondiale de PL



194 populations, 14908 individus
Segurel & Bon, 2017 (d'après Itan et al, 2010)

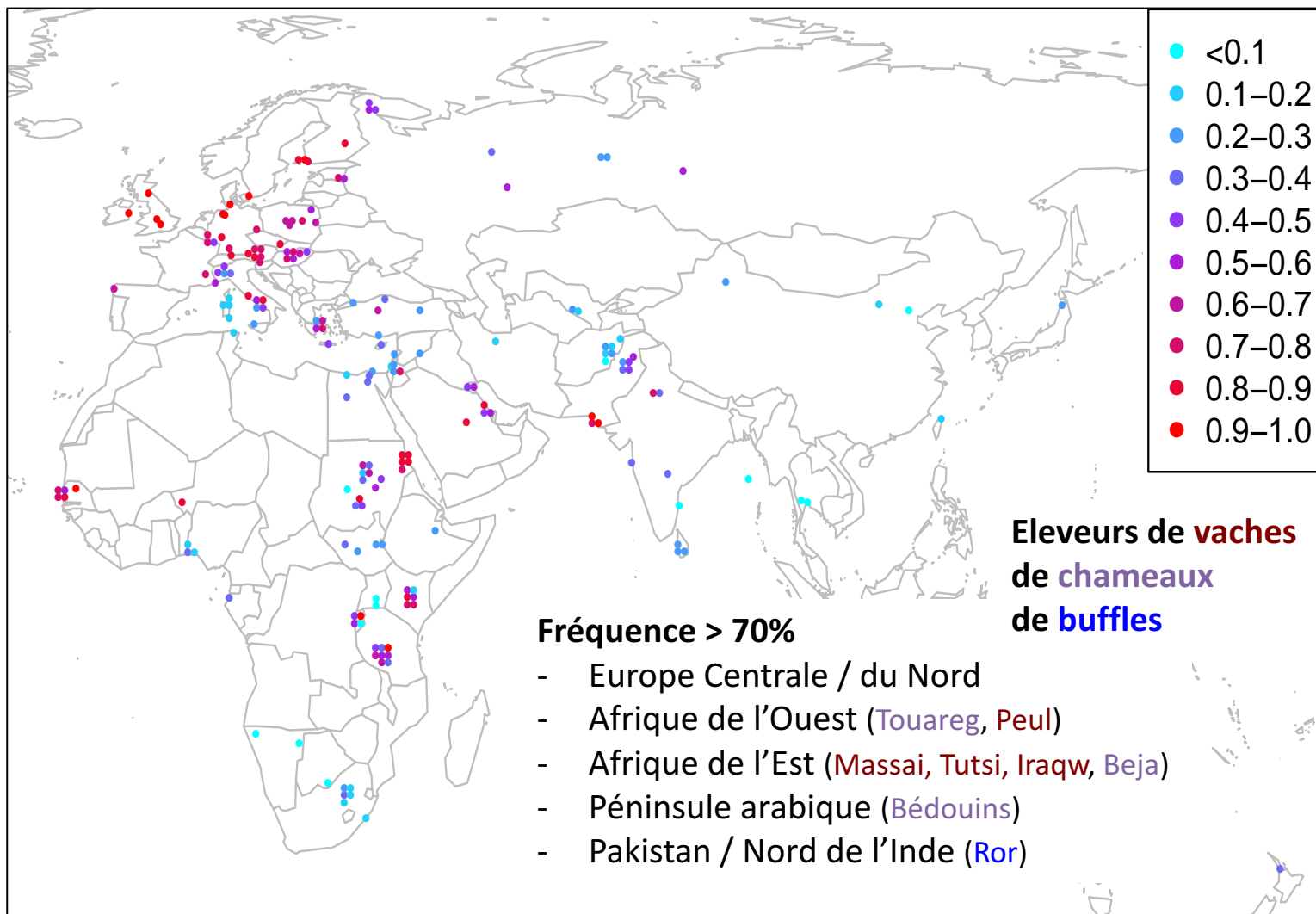
Prévalence mondiale de PL



194 populations, 14908 individus

Segurel & Bon, 2017 (d'après Itan et al, 2010)

Prévalence mondiale de PL



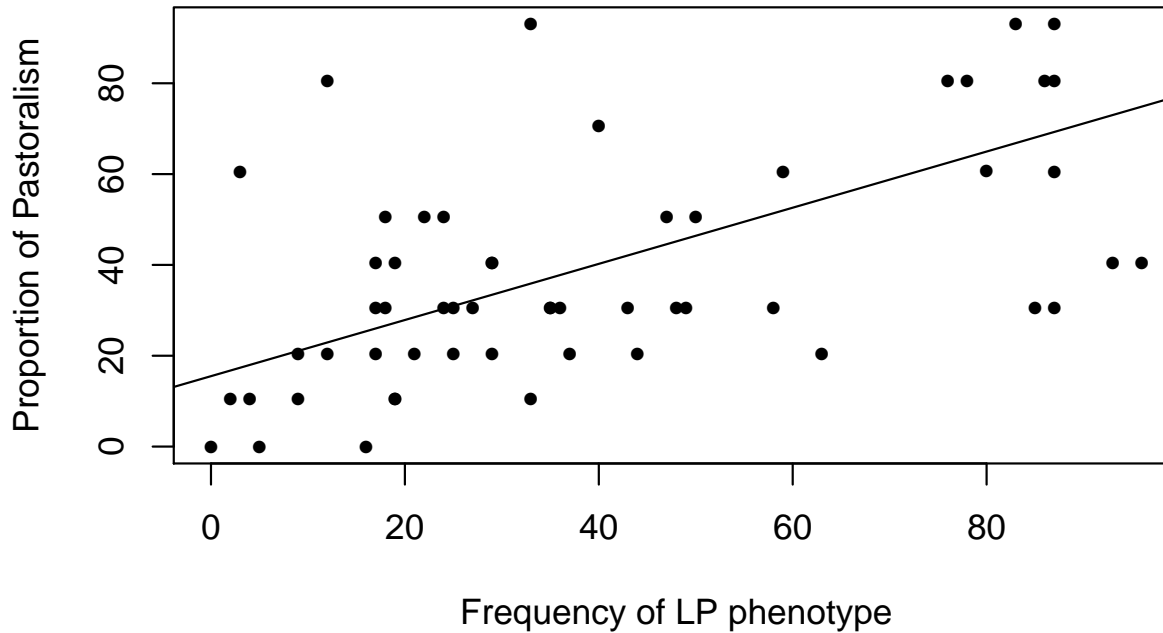
194 populations, 14908 individus

Segurel & Bon, 2017 (d'après Itan et al, 2010)

Corrélation PL - mode de vie

- Corrélation significative entre la fréquence de PL et le niveau de pastoralisme des populations (Spearman $r=0.55$, $p\text{-val}=10^{-5}$)

Worldwide (w/o Americas) (7905 ind, 62 pops)



Reanalyse de Holden
& Mace, 1997

Révolution Néolithique

Homo sapiens (300,000 ans),
chasseurs-cueilleurs nomades

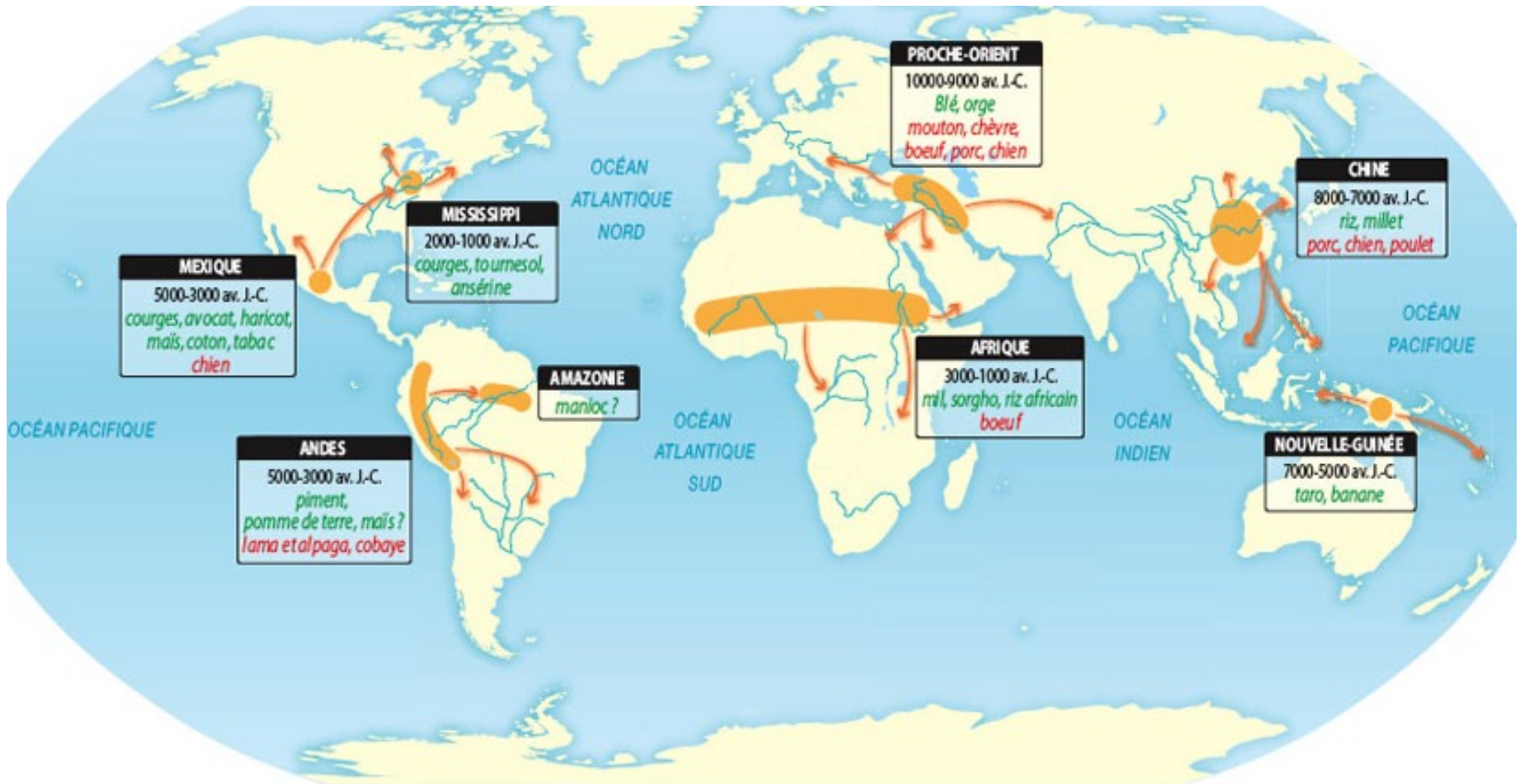


Premiers agropasteurs sédentaires
(10,000 ans)



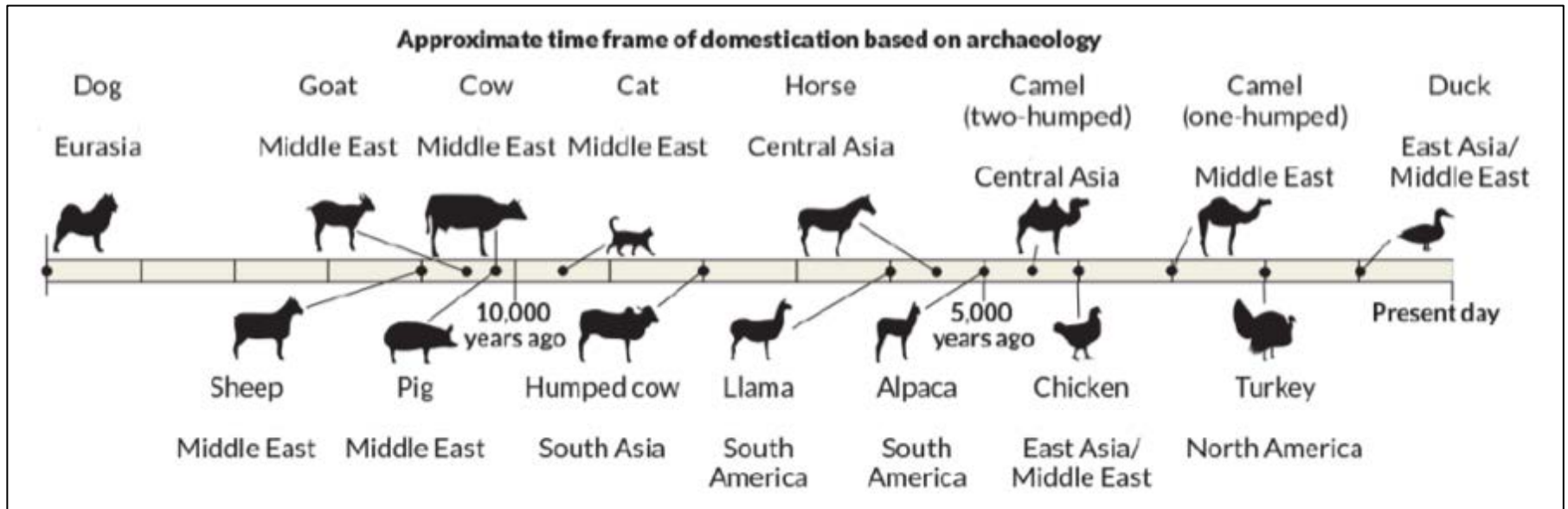
- Mode de vie nomade → sédentaire
- Domestications végétales et animales
- Emergence de l'agriculture et l'élevage

Plusieurs foyers indépendants



Bellwood, *First Farmers: The origins of agricultural societies*, 2005.

Domestication animale



Sources: D.E. MacHugh et al/Annu. Rev. Anim. Biosci. 2017; M. Germonpré et al/J. Archaeol. Sci. 2009

Hypothèse “Historico-Culturelle”

(Simoons, 1969, 1970; McCracken, 1971)

- **Coévolution gène - culture:**

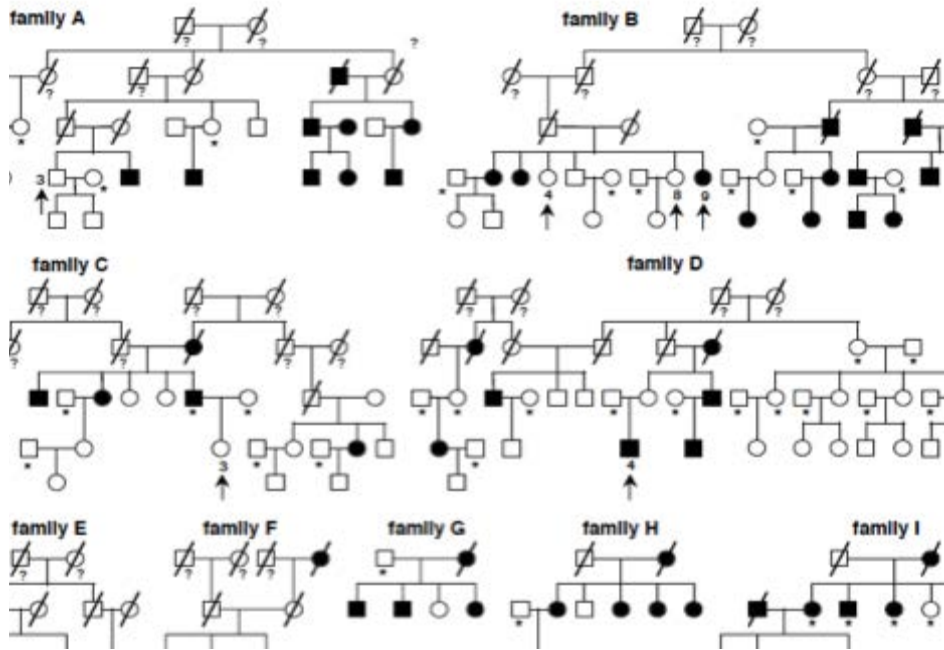
Changement des modes de production alimentaire

→ augmentation en fréquence des individus LP (meilleure fitness du fait d'un avantage calorique)

→ incorporation de plus de lait dans l'alimentation

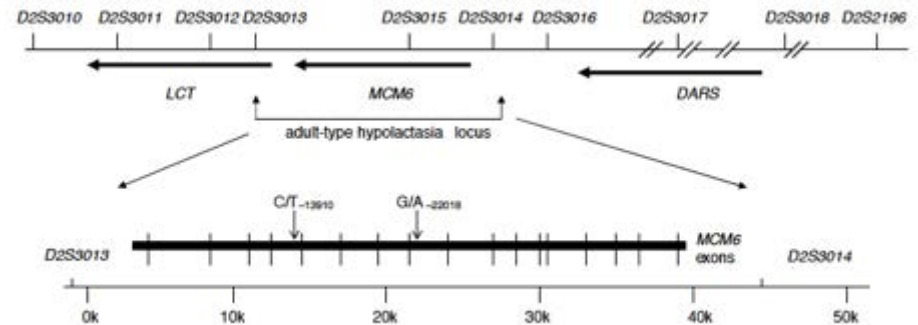


Base génétique de la PL

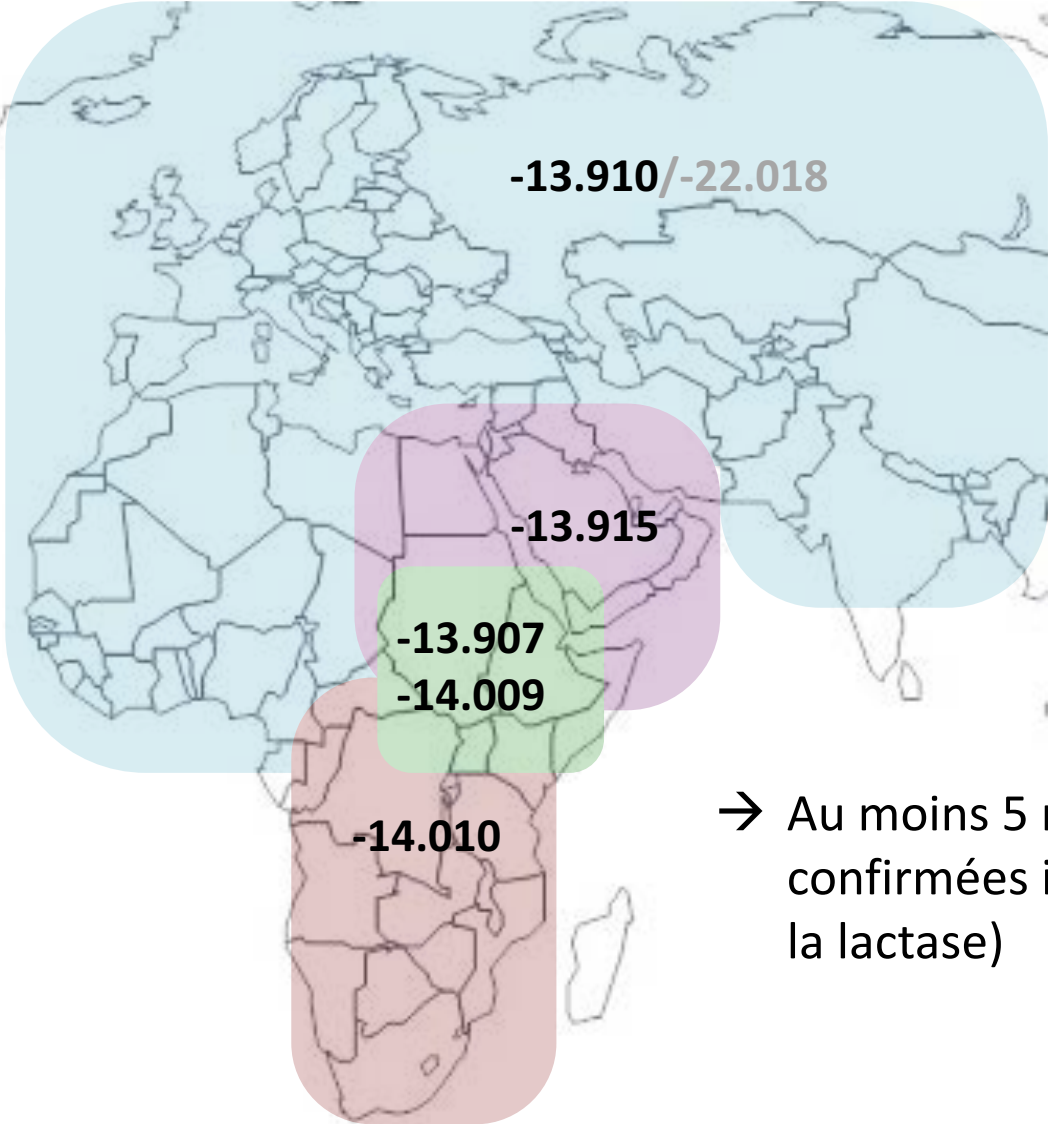


Enattah et al, 2002
9 familles finlandaises

→ Mutation C/T -13.910 en amont du gène de la lactase



Base génétique de la PL



-13.910/-22.018

-13.915

-13.907

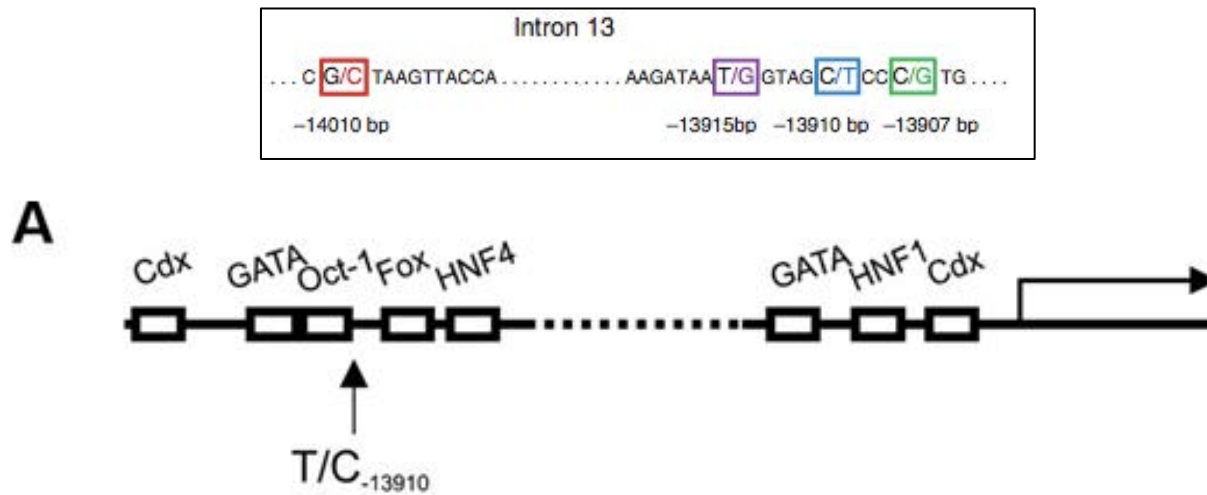
-14.009

-14.010

→ Au moins 5 mutations indépendantes confirmées in vitro (augmentent l'expression de la lactase)

Mécanisme moléculaire

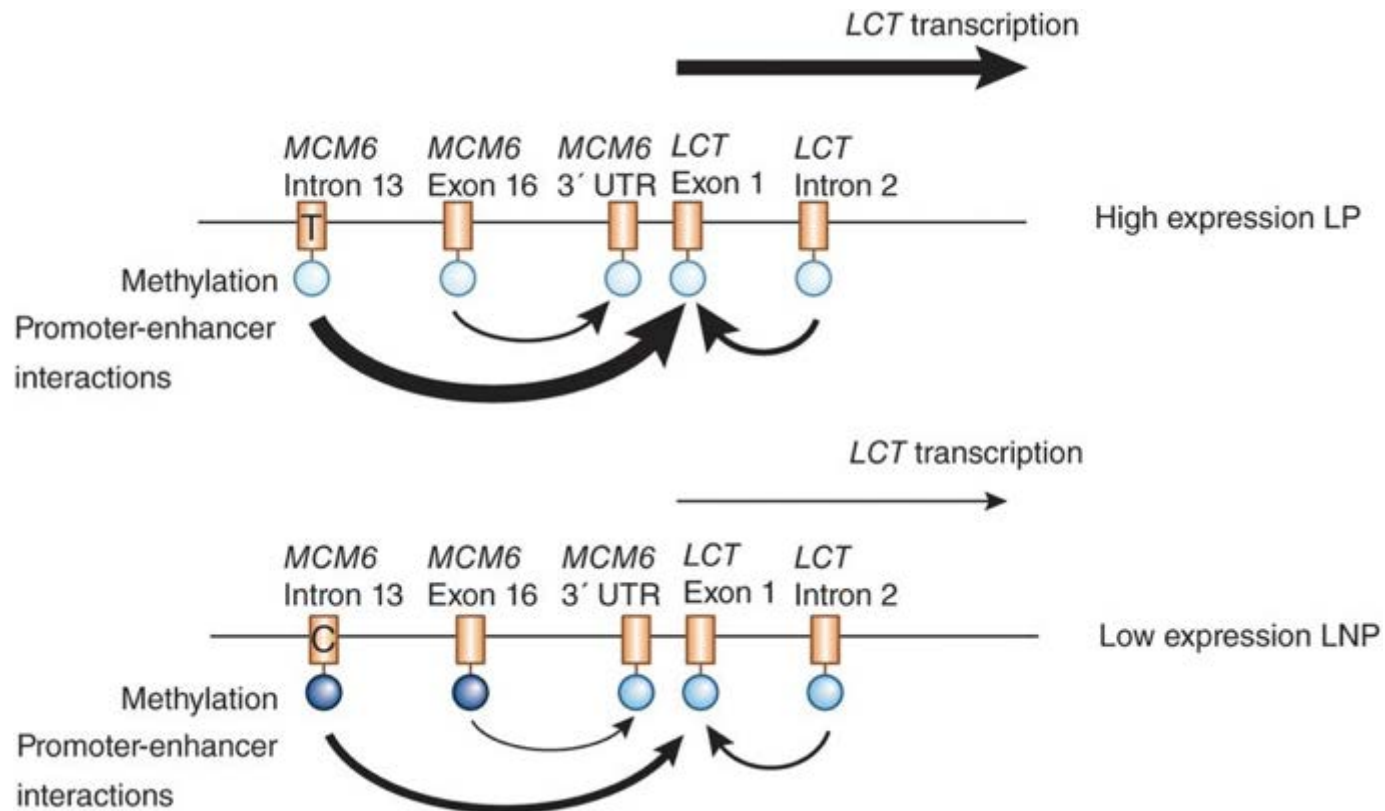
- 5 mutations dans une région enhancer
- 3 mutations associées à une meilleure affinité de liaison pour Oct1



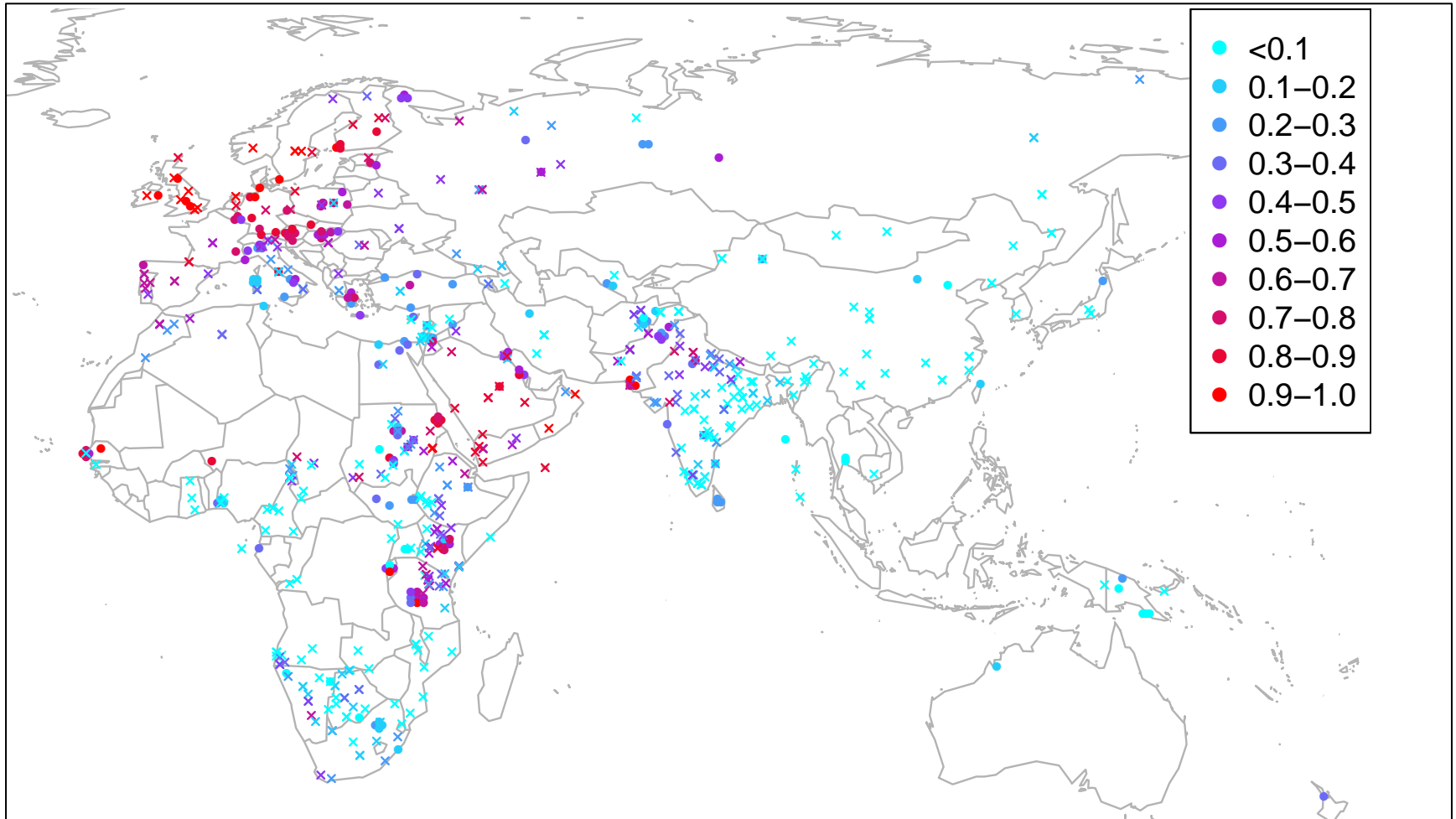
Lewinski et al, 2005

Changements épigénétiques

- 13.910:T empêche l'accumulation de marques épigénétiques qui permettent la baisse d'expression de LCT avec l'âge (Labrie et al, 2016)



Prévalence mondiale de PL: inférences d'après les données génétiques

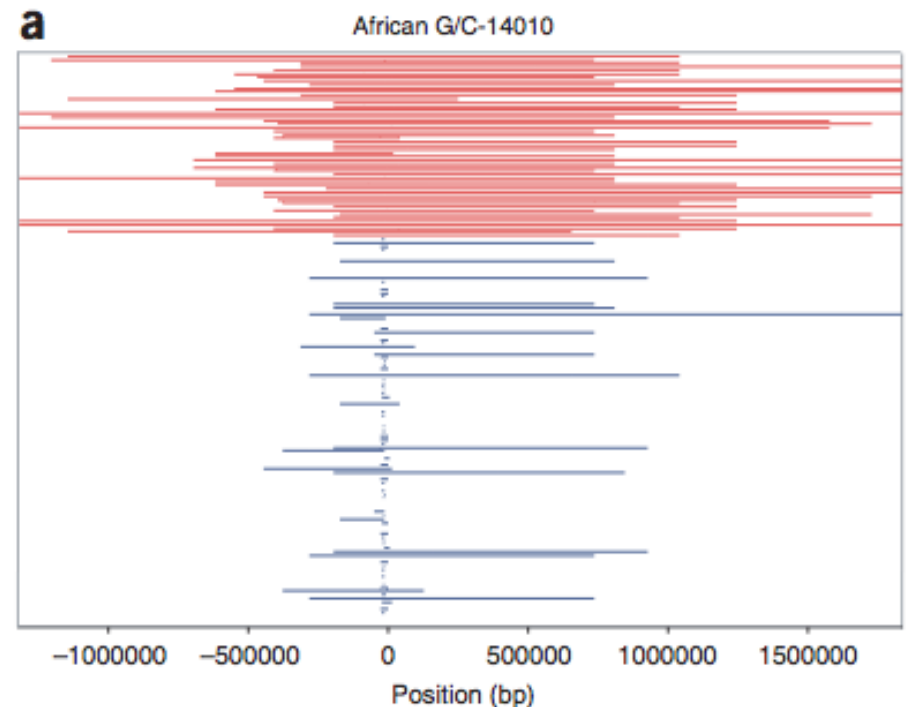
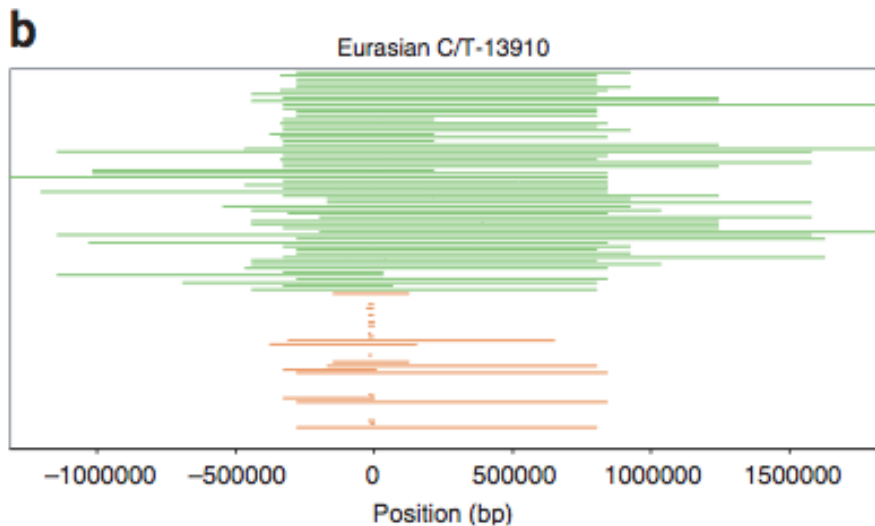


Segurel, 2019 (d'après Itan et al, 2010 & Liebert et al, 2017)

Signature de la sélection naturelle

- Augmentation rapide en fréquence des mutations -13.910 en Europe et -14.010 en Afrique
 - Excès de différenciation génétique entre populations
- Il existe un avantage sélectif (local) à être LP

Tishkoff et al, 2007



Age des mutations

Europe: 5.000-10.000 BP (Bersaglieri et al, 2004)

Afrique: 3.000-7.000 BP (Tishkoff et al, 2007)

Arabie Saoudite: environ 4.000 BP (Enattah et al, 2008)

→ Coïncide avec la révolution Néolithique

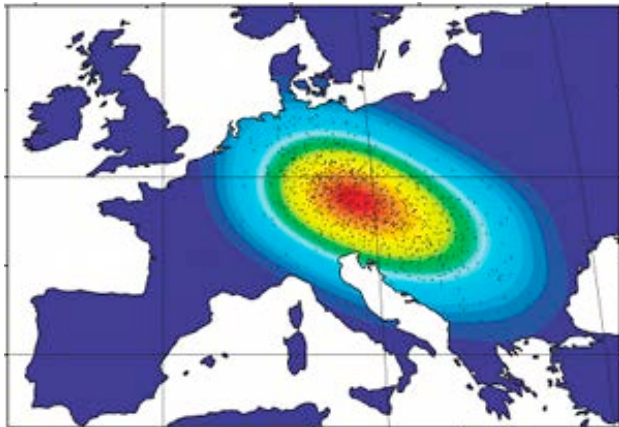
Age des mutations

Europe: 5.000-10.000 BP (Bersaglieri et al, 2004)

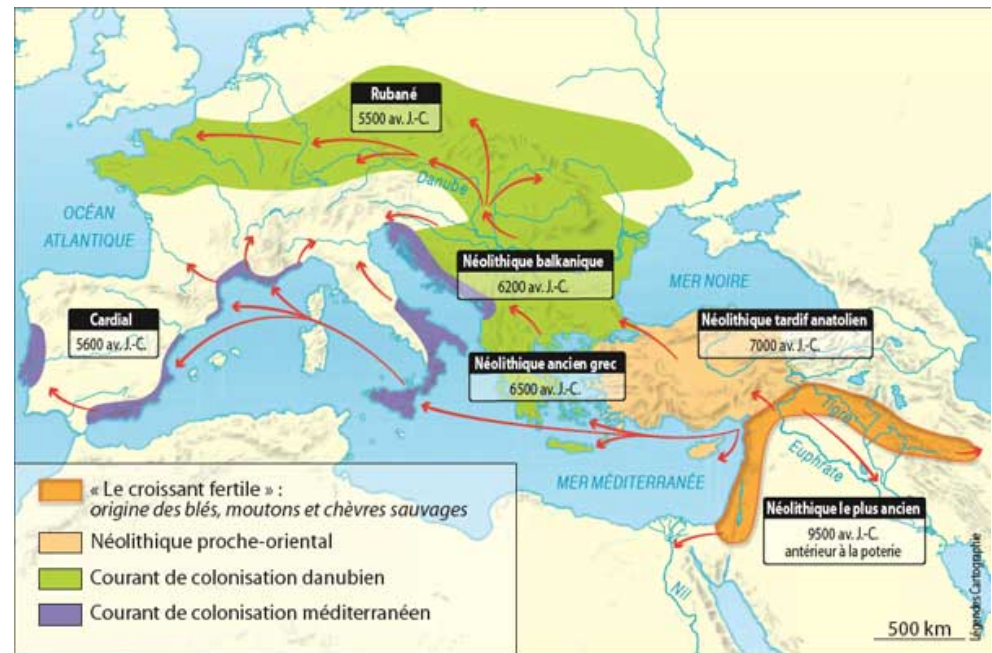
Afrique: 3.000-7.000 BP (Tishkoff et al, 2007)

Arabie Saoudite: environ 4.000 BP (Enattah et al, 2008)

→ Coïncide avec la révolution Néolithique



7.500 BP en Europe Centrale
(Itan et al, 2009)



Signature de la sélection naturelle

- Un des plus forts coefficients de sélection dans le génome humain, autour de 3-6%

Study	Population	Selection coefficient
Bersaglieri et al, 2004	European Americans	0,014-0,15
	Finnish/Swedish	0,09-0,19
Tishkoff et al, 2007 (dominant model)	Kenya-Nilo-Saharan (lowest)	0,035 (0,008-0,080)
	Tanzania-Niger (highest)	0,077 (0,026-0,142)
	European Americans	0,039 (0,012-0,107)
Enattah et al, 2008	Saudi Arabia	0,051 (0,034-0,101)
	European Americans	0,048 (0,044-0,055)
	Finns (West)	0,043 (0,039-0,049)
Itan et al, 2009	Europeans	0,095 (0,052-0,159)
Gerbault et al, 2009	Europeans	0,012 (0,008-0,018)
Peter et al, 2012	Finns	0,025 (0,004-0,20)

Questions en suspens

- Pourquoi est-ce si bénéfique d'être LP ? (Nature des pressions de sélection)

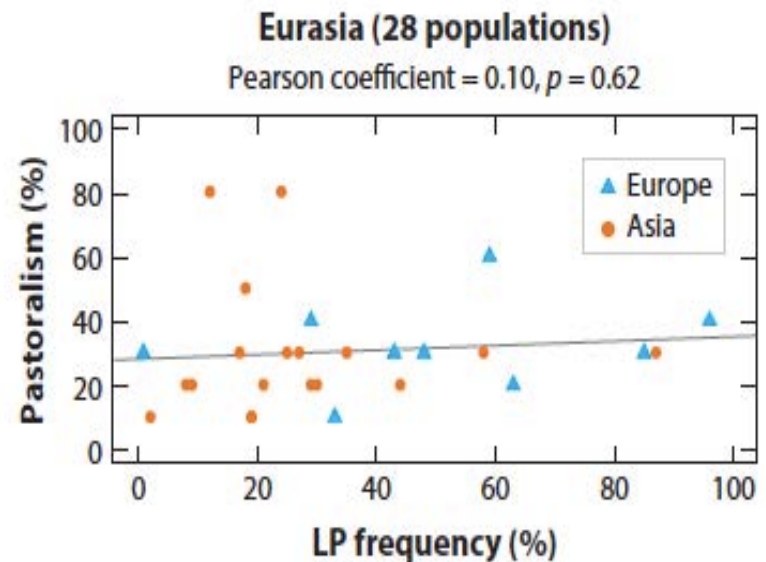
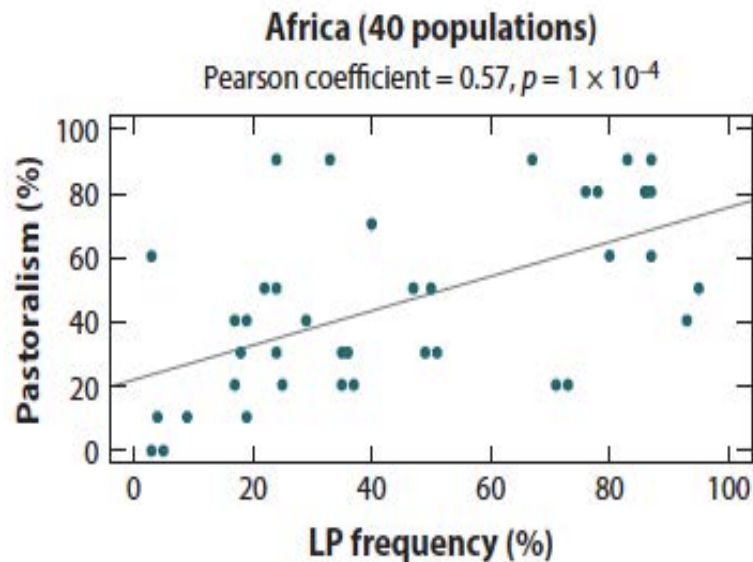
Questions en suspens

- Pourquoi est-ce si bénéfique d'être LP ? (Nature des pressions de sélection)
- Pourquoi la prévalence est plus forte en Europe du Nord qu'en Europe du Sud / Proche Orient ?



Questions en suspens

- Pourquoi est-ce si bénéfique d'être LP ? (Nature des pressions de sélection)
- Pourquoi la prévalence est plus forte en Europe du Nord qu'en Europe du Sud / Proche Orient ?
- Quid des éleveurs d'Asie Centrale qui dérivent actuellement 30% de leur apport calorique en été de produits laitiers (Jeong et al, 2018)?



Nature des pressions de sélection

- Source précieuse de glucides, particulièrement en temps de famines
- Pas seule source de glucides, quantités limitées, forte saisonnalité
- Lait également peu disponible en cas de famines

Le lait, un aliment riche

- 90% d'eau
- Glucides (Lactose)
- Lipides
- Protéines: Caséines (80%), Séroprotéines (20%)
- Vitamines: B2, B12, A, D, E, B1, B3, B5, B6, B8, B9, C
- Sels Minéraux et Oligo-éléments: Calcium, Fer, Magnésium, Phosphore, Potassium, Zinc, Copper, Sélénium, Manganèse



Nature des pressions de sélection

- Source importante de calcium et de vitamine D (Flatz, 1973)
- Europe du Nord: Alimentation principalement basée sur les céréales + haute latitude → Risque de rachitisme
- Déformations osseuses graves, y compris du bassin
- Adaptation parallèle pour dépigmenter la peau



Nature des pressions de sélection

→ Source d'eau non contaminée, surtout dans les régions désertiques
(Cook & al-Torki, 1975)



Nature des pressions de sélection

- Holden & Mace (1997): Seul le pastoralisme explique la variation des fréquences de PL, pas l'ensoleillement ni les niveaux de sécheresse
- Itan et al (2009): Coefficients de sélection pas plus forts en Europe du Nord vs du Sud

Nature des pressions de sélection

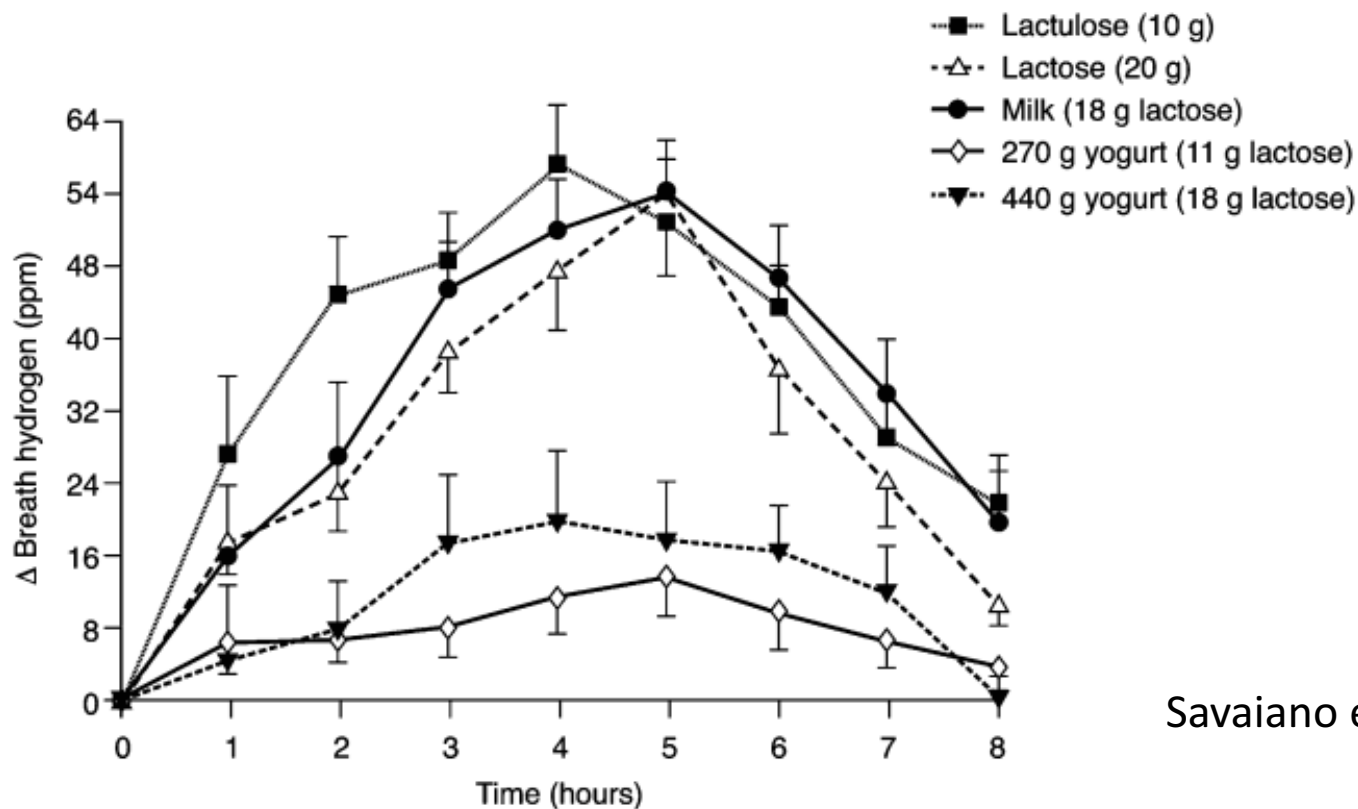
- Holden & Mace (1997): Seul le pastoralisme explique la variation des fréquences de PL, pas l'ensoleillement ni les niveaux de sécheresse
 - Itan et al (2009): Coefficients de sélection pas plus forts en Europe du Nord vs du Sud
- Avantages nutritifs du lait (hors glucides) pour tous, mais symptômes (diarrhées) chez les LNP
- Peu de symptômes si consommation réduite, associée à d'autres aliments
 - Adaptation du microbiote intestinal
 - Possibilité de consommer des produits laitiers moins riches en lactose (adaptation culturelle)

Transformations du lait

- Fromage: Coagulation du lait par caillage + egouttage
 - caséines + lipides < 2g de lactose
 - petit lait = eau, lactose, séroprotéines
- Beurre/Crème: Ecrémage du lait puis barattage ou fermentation
0.1g de lactose
- Yaourt: Fermentation lactique par *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*
4g de lactose



Digestibilité des produits laitiers



Savaiano et al, 2014

→ Les yaourts constituent une source de glucides pour les individus LNP

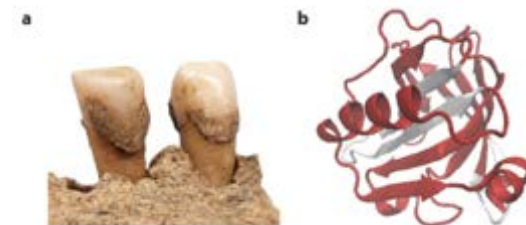
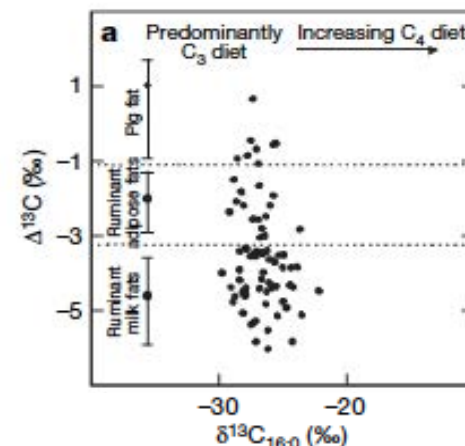
Depuis quand les populations
humaines savent transformer le lait ?

Début de l'utilisation du lait

- Profils d'abattage différents
 - Dès 9500BP en Méditerranée (chèvres, brebis); 8000BP en Europe de l'Ouest (bovins). Souvent élevages mixtes, mais certains cas d'élevages à lait exclusifs (Vigne, 2012)

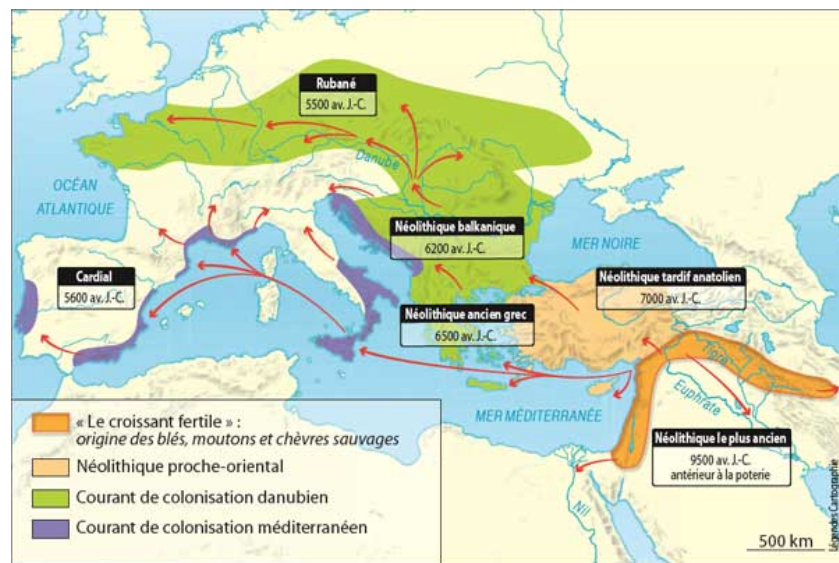
- Analyse chimique des résidus sur les poteries
 - 9000BP en Europe du Sud/ au Proche Orient (Evershed et al, 2008)
 - 8000BP en Europe de l'Est (Craig et al, 2005)
 - 7000BP en Afrique saharienne (Dunne et al, 2012)
 - 5500BP en Asie Centrale (Outram et al, 2009)

- Présence de séroprotéines dans du tartre ancien (5000BP en Europe/Anatolie, Warriner et al, 2014)

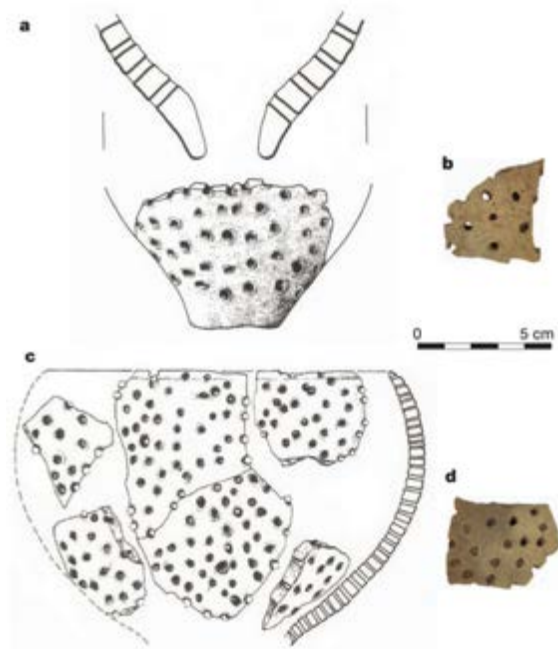


Début de la transformation du lait

- Poteries en forme de faisselles dès 9000BP en Anatolie et abondantes dans la culture LBK, contenant des traces chimiques compatibles avec une transformation en fromage (Salque et al, 2013)



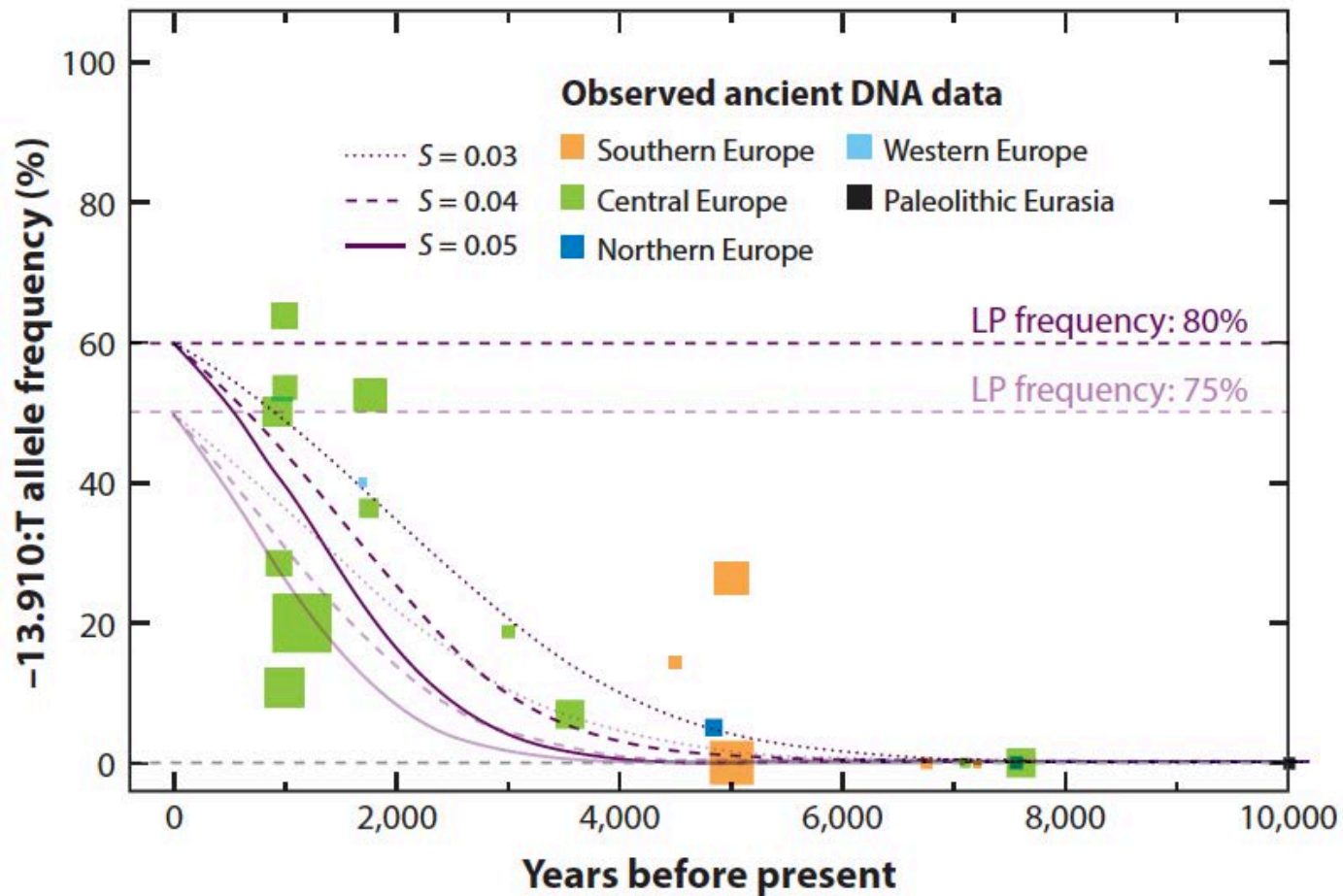
François Giligny, in Jean-Paul Demoule (dir.), *La Révolution néolithique en France*, La Découverte, 2007.



Salque et al, 2013

- Kéfir ancien associé à des restes de momies d'éleveurs de vaches 4000BP en Chine (Yang et al, 2014)

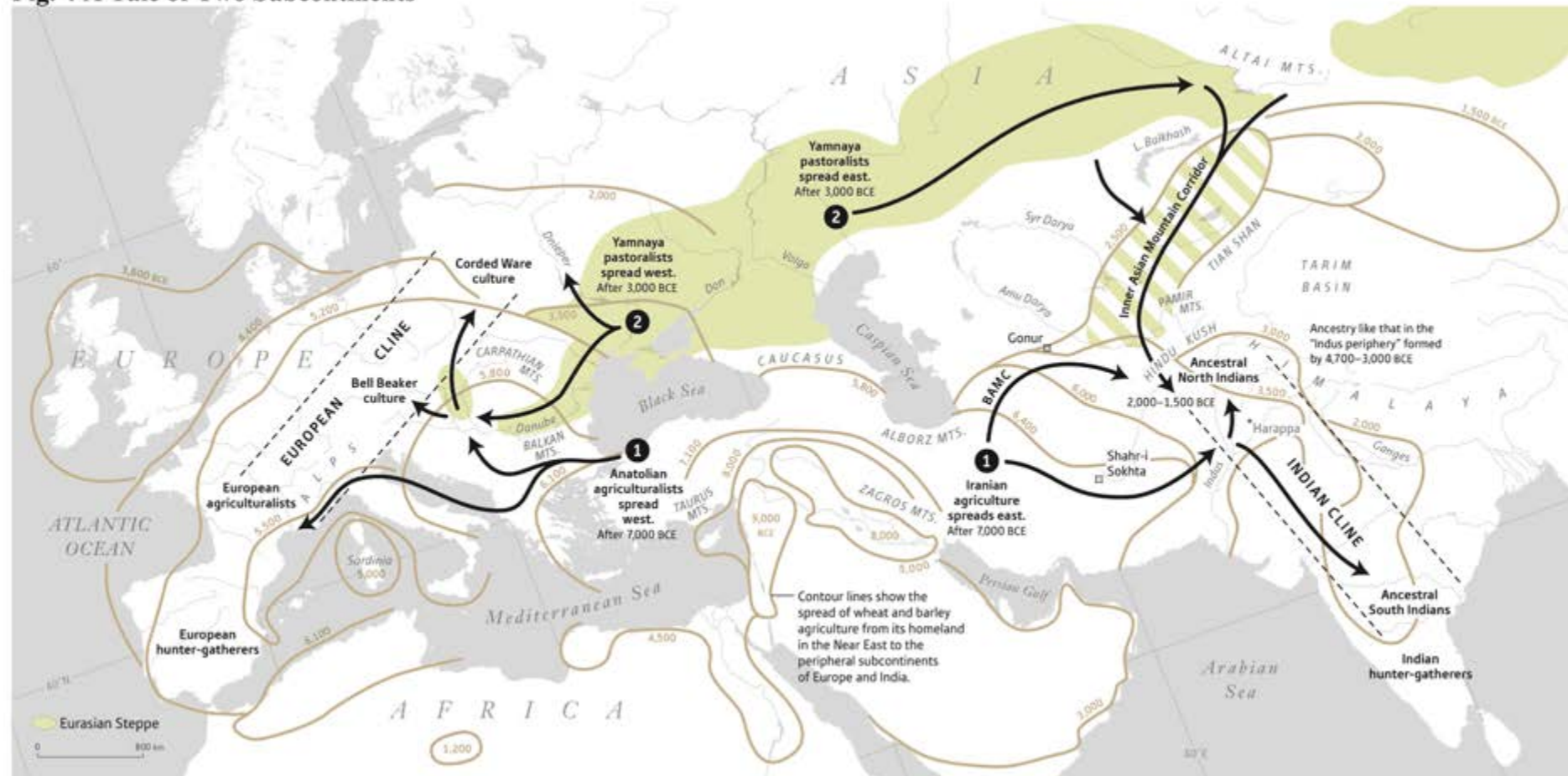
Période de maladaptation



→ $s=4\%$: 3700 ans → 10%

Migration des Yamnaya (éleveurs des steppes) 5.000BP

Fig. 4 A Tale of Two Subcontinents



Qu'en est-il des populations d'éleveurs des steppes d'Asie Centrale ?

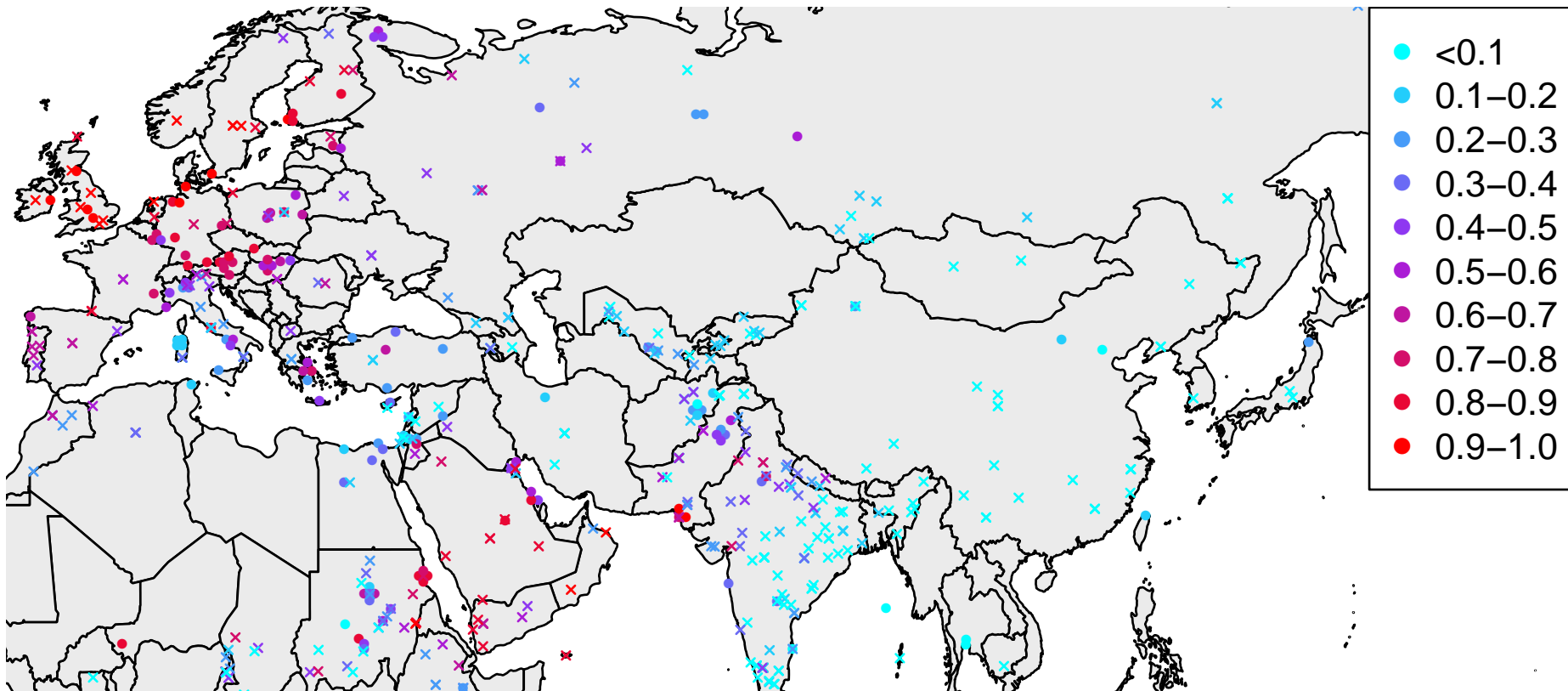


Populations des steppes d'Asie Centrale

- Mongol et Kazakh de Chine : 12 et 24% de PL (Yongfa et al, 1984)
- Kazakh: 25% de PL; Même base génétique qu'en Europe (-13.910), (Heyer et al, 2011)
- 900 individus dans 27 populations (Mongolie, Kirghizistan, Sibérie, Ouzbékistan) : 14,5% en moyenne (3-30%)
- Pas d'effet du mode de vie ancestral



Populations des steppes d'Asie Centrale



Teneur en lactose chez différents animaux

Species	Human	Cow	Buffalo	Goat	Sheep	Yak	Mare	Donkey	Dromedary camel	Bactrian camel	Llama	Alpaca	Reindeer	Moose
Protein (g)	1,0	3,3	4,0	3,4	5,6	5,2	2,0	1,6	3,1	3,9	4,1	5,8	10,4	10,5
Fat (g)	4,4	3,3	7,5	3,9	6,4	6,8	1,6	0,7	3,2	5,0	4,2	3,2	16,1	8,6
Lactose (g)	6,9	4,7	4,4	4,4	5,1	4,8	6,6	6,4	4,3	4,2	6,3	5,1	2,9	2,6

FAO, 2013

- Le lait de jument, plus sucré, fermente « spontanément »
- Aïrag/Koumis (lait de jument fermenté) très répandu en Asie Centrale (5.5g de lactose)
- Pas d'autres produits laitiers à partir de lait de jument

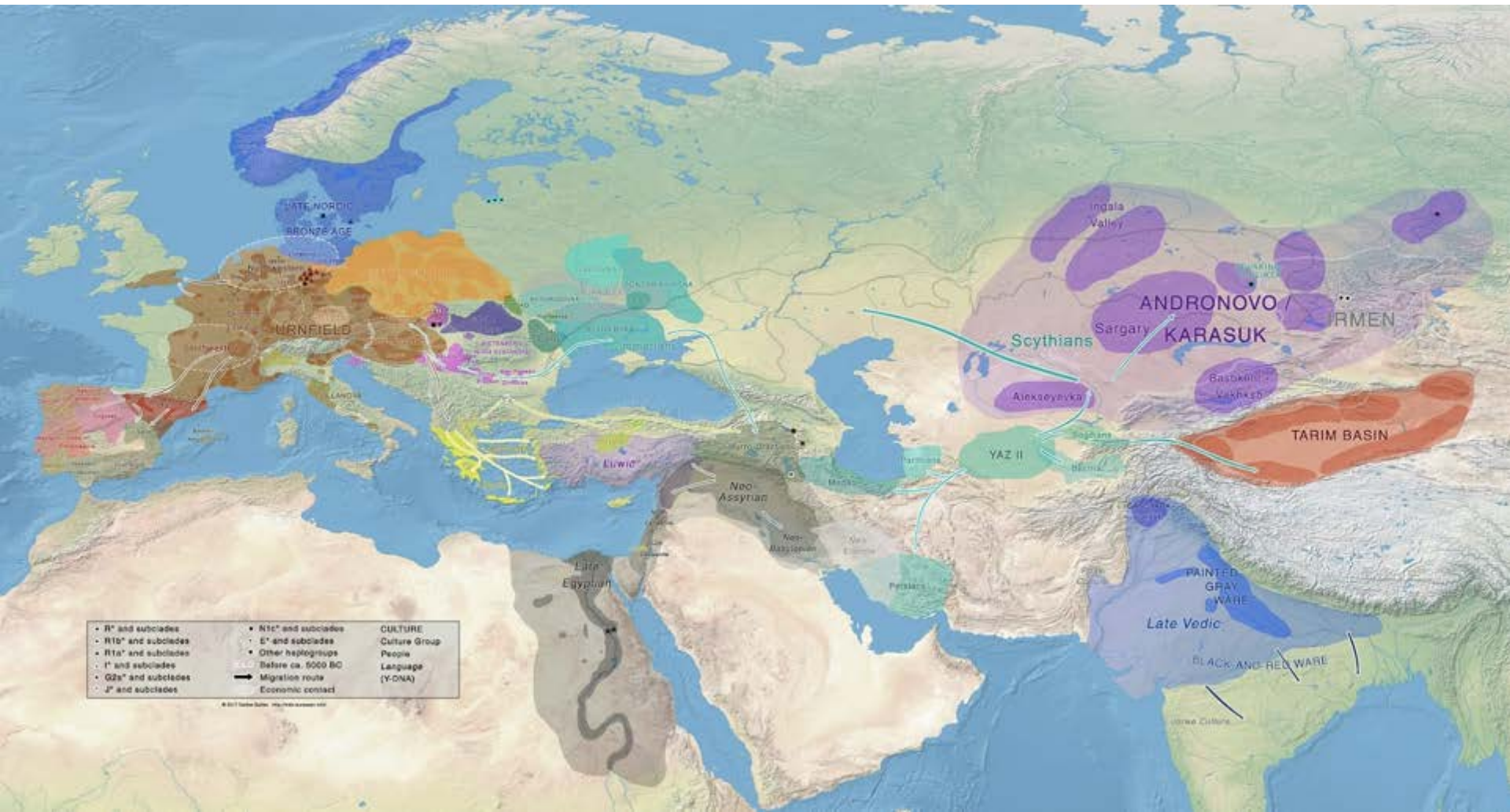
Origine génétique des populations d'Asie Centrale?

- Actuellement élevage mixtes de chevaux, vaches, moutons, chèvres, yaks et chameaux...
- Descendants des Yamnaya, éleveurs de vaches, chèvres et moutons 5.000 BP (steppe pontique)?
- Descendants des Botai éleveurs de chevaux 5.500 BP (Kazakhstan)?

5.000BP en Eurasie: migrations Yamnaya vers l'Europe et l'Asie

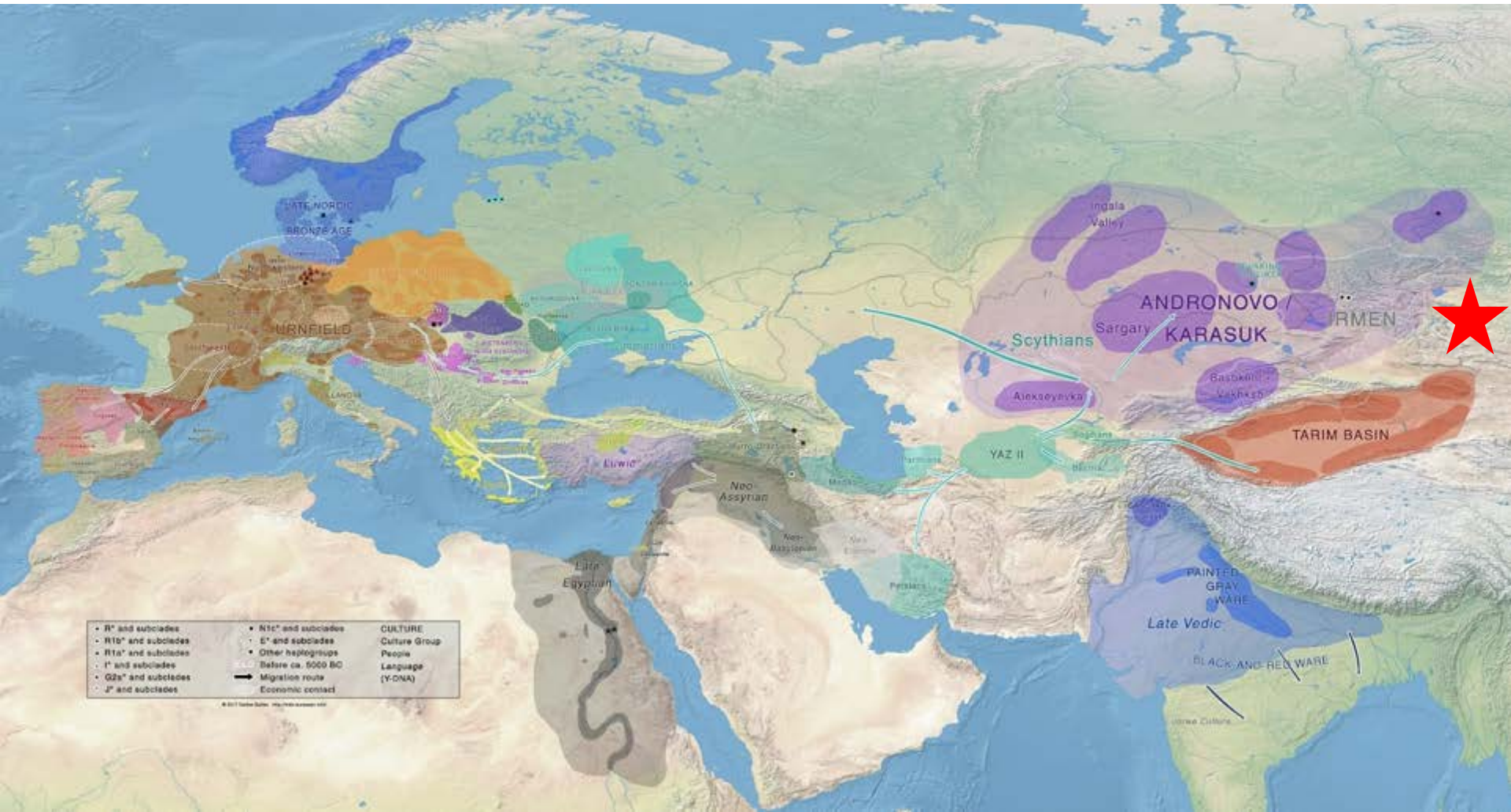


4.000BP en Eurasie: Andronovo s'installent à l'Est, Botai disparaissent

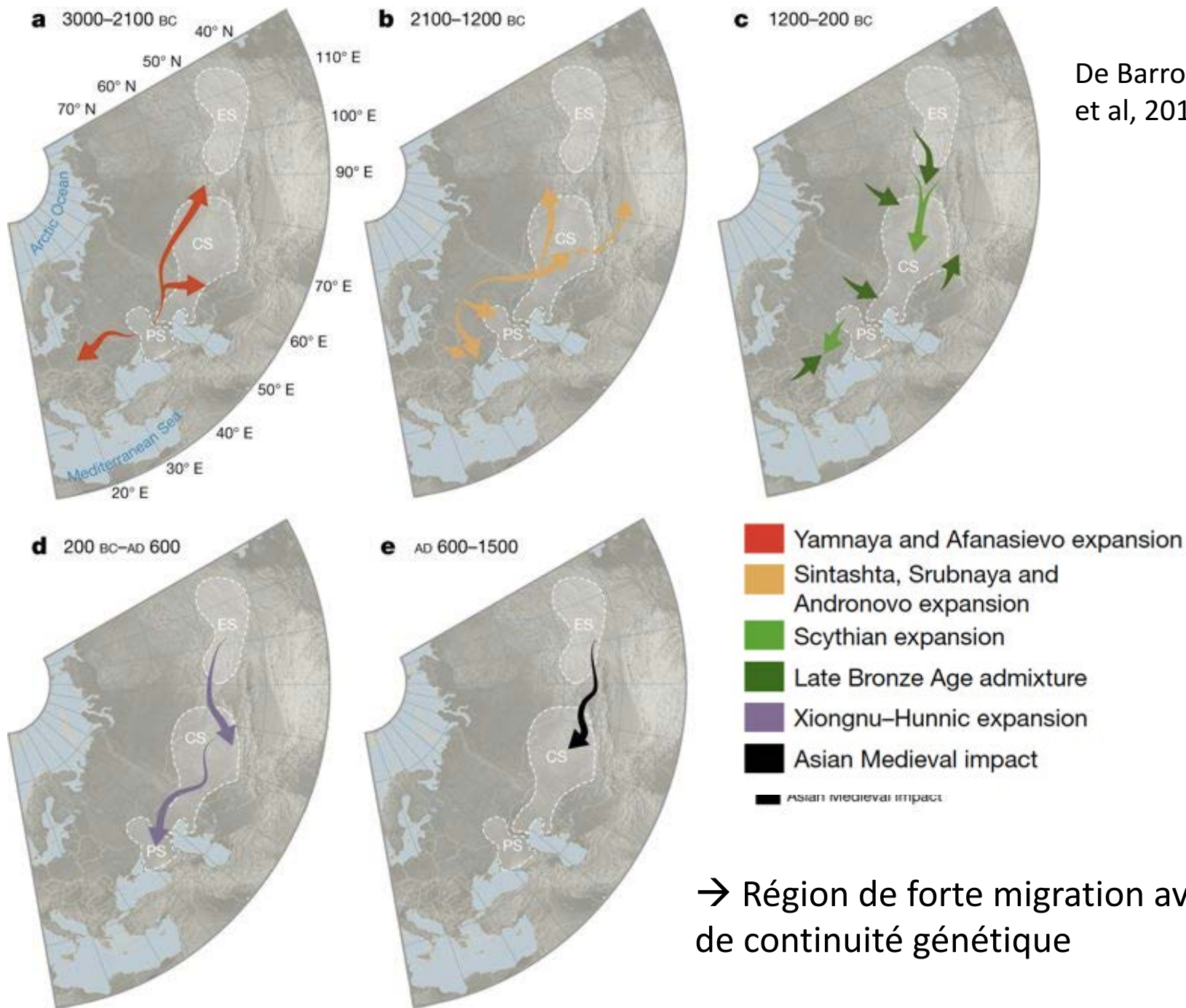


3.500BP: transition Chasseurs-cueilleurs Sibériens → éleveurs en Mongolie

(Jeong et al, 2018)



De Barros Damgaard et al, 2018



→ Région de forte migration avec peu de continuité génétique

Conclusions



- Sélection naturelle très forte pour être LP dans des populations / environnements très différents, depuis le Néolithique, malgré l'existence de produits laitiers et le fait que les yaourts apportent des glucides à moindre coût
→ Le lait frais a permis aux individus LP de mieux survivre
- Balayage sélectif classique et architecture monogénique en Eurasie, en Arabie et certaines populations Africaines
- Sélection polygénique en Afrique de l'Est
- Sélection sur des mutations de novo (après séparation entre populations)
- Evolution « gain de fonction » convergente impliquant des changements épigénétiques

Conclusions



- Afrique / Arabie : Très bonne corrélation avec le niveau de pastoralisme
 - Source de glucides, d'eau, résistance au paludisme ?
- Europe: Fortes fréquences de PL malgré un mode de vie agropastoral, et malgré une transformation homogène et précoce en produits laitiers, avec des fréquences plus fortes dans le Nord vs Sud
 - Source de glucides + rachitisme Nord/Sud ?
 - Pratiques alimentaires différentes (lait frais vs transformé) entre les cultures Rubané et Cardiale ?
 - Apport génétique dissymétrique des Yamnaya ?
 - Milliers d'années de maladaptation

Conclusions



- Asie Centrale: Faibles fréquences de PL malgré un mode de vie actuellement fortement pastoral (lait de jument fermenté + lait de vache incorporé au thé et transformé)
 - La culture Botai ne semble pas avoir laissé de descendants
 - Région de forte migration, et métissages complexes entre éleveurs nomades de l'Ouest (consommation de lait de vaches/chèvres/moutons dès 5000BP) et de l'Est (consommation de lait de chevaux dès 3500BP)
 - Phénotype toujours sous pression de sélection ?
 - Consommation de produits fermentés (kefir, airag/kumis) permettant de diminuer les symptômes (microbiote intestinal) et constituent un apport en glucides ?

Remerciements

Musée de l'Homme, Paris, France

UMR 7206 Eco-anthropologie

Sophie Lafosse, Céline Bon, Patrick
Pasquet, Evelyne Heyer



**Uzbek Academy of Sciences, Tashkent,
Ouzbékistan**

Tatyana Hegay

EHESS, Paris, France

Sandrine Ruhlmann

