

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du Développement

Par

**Océane GIRARD**

## Etude protéique de l'implantation embryonnaire humaine : nouveaux marqueurs et signatures métaboliques

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 27 novembre 2025

Unité de recherche : CR2TI, UMR1064

### Rapporteurs avant soutenance :

Christine CARAPITO  
Marie SAINT-DIZIER

Directrice de recherches, Université de Strasbourg  
Professeur des Universités, Université de Tours

### Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8) (*à préciser après la soutenance*)

Examinateurs : Charles PINEAU  
Hilde VAN DE VELDE

Directeur de recherches, Université de Rennes  
Professeure des Universités – Praticien Hospitalier, Vrije Université de Bruxelles

Dir. de thèse : Thomas FREOUR

Professeur des Universités – Praticien hospitalier, CHU Nantes

### Invité(s)

Laurent DAVID  
Arnaud REIGNIER

Maitre de conférences des Universités – Praticien hospitalier, Nantes Université  
Praticien hospitalier, PMAtlantique – Laboratoire de FIV – Bioliance – Nantes

**Titre :** Etude protéique de l'implantation embryonnaire humain : nouveaux marqueurs et signatures métaboliques

**Mots clés :** Procréation Médicalement Assistée, Embryon humain, Proteomique, Spectrometrie de masse, Développement péri-implantatoire, Implantation

**Résumé :** En France, un couple sur 6 consulte au moins une fois dans sa vie pour des problèmes d'infertilité. Néanmoins, le taux de réussite moyen de la fécondation in vitro (FIV) n'est que d'environ 27% avec 45% des échecs se produisant dans la fenêtre d'implantation. Il est donc essentiel de comprendre la fenêtre de développement péri-implantatoire de l'embryon humain afin d'apprécier le début de la vie humaine, mais aussi pour de multiples approches cliniques telles que la FIV et la physiopathologie du placenta.

Dans un premier temps, nous avons investigué le protéome de l'embryon humain par spectrométrie de masse à 4 d.p.f., 6 d.p.f., et après culture prolongée, équivalent à la post-implantation, à 8 et 10 d.p.f.. Notre approche DIA a détecté entre 5 160 et 6 077 protéines.

En intégrant notre analyse protéomique avec nos analyses scRNAseq, nous avons mis en avant

des classes de facteurs de transcription impliquées dans l'établissement du trophoblaste, site de l'implantation. Ces facteurs de transcription régulent des fonctions cellulaires importantes pour l'implantation comme l'adhésion cellulaire et le métabolisme. Enfin, nous avons validé nos hypothèses en caractérisant le profil métabolique des embryons humains entre les stades de développement mais également en fonction des destins cellulaires.

Dans un second temps, la spectrométrie de masse nous a permis d'identifier des biomarqueurs prédictifs de l'implantation dans les milieux de culture.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives dans l'évaluation de la qualité embryonnaire et l'amélioration des conditions de culture pour les patientes avec des échecs récurrents d'implantation.

**Title :** Unravelling the proteome of human embryo implantation: new biomarkers and metabolic signatures

**Keywords :** Assisted Reproductive Technique, Human embryo, Proteomic, Mass spectrometry, Peri-implantation development, Implantation

**Abstract :** In France, 1 out 6 couples consult at least once in their life for infertility problems. Nevertheless, the average success rate for in vitro fertilization (IVF) is only around 27% with 45% of the failure rate occurring in the implantation window. Understanding the window of human embryo peri-implantation development is essential to appreciate the beginning of human life but also for multiple clinical approaches such as IVF and placenta physiopathology.

First, we unravelled the human embryo proteome using mass spectrometry at 4 d.p.f., 6 d.p.f., and after prolonged culture, equivalent to post-implantation, at 8 and 10 d.p.f.. Our DIA approach detected between 5,160 and 6,077 proteins. By integrating our proteomic analysis with our

scRNAseq analyses, we highlighted classes of transcription factors involved in the establishment of the trophoblast, the site of implantation. These transcription factors regulate cellular functions important for implantation, such as cell adhesion and metabolism. Finally, we validated our hypotheses by characterising the metabolic profile of human embryos between developmental stages and also according to cell fate.

In addition, mass spectrometry enabled us to identify biomarkers predictive of implantation in spent culture media.

Altogether, these results open up new perspectives in the evaluation of embryo quality and the improvement of culture conditions for patients with recurrent implantation failure.