

---

## Résumé

Le mitotane, ou *o,p'*DDD, médicament historique dérivé d'un insecticide, reste le traitement de référence du corticosurrénaome (CS), tumeur rare et de mauvais pronostic. Le mitotane exerce un effet anti-sécrétoire associé à un effet anti-tumoral dont les mécanismes d'action sous-jacents sont mal compris et ses cibles moléculaires restent inconnues. Néanmoins, de nombreux arguments semblent désigner la mitochondrie comme organite cible du mitotane. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'impact mitochondrial du mitotane par des approches complémentaires sur plusieurs modèles expérimentaux. Nous avons ainsi pu mettre en évidence une inhibition sélective des complexes I et IV de la chaîne respiratoire, une fission du réseau mitochondrial ou encore une activation de la biogenèse mitochondriale. Ces données nous ont permis d'identifier les mitochondria-associated membranes (MAM) et le transducéosome comme organites cibles du mitotane. Parallèlement, en réévaluant le rôle potentiel du métabolite acide *o,p'*DDA, nous avons pu exclure son implication dans l'action cytotoxique du mitotane. Nous avons également démontré que le mitotane libre, non lié aux lipoprotéines, était le plus actif *in vitro* et pouvait ainsi être celui responsable de l'action pharmacologique *in vivo*. L'ensemble de ces résultats apportent une meilleure compréhension des mécanismes d'action du mitotane et devrait permettre d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à ce traitement pour une meilleure prise en charge des patients atteints de CS.

---

## Abstract

Mitotane is *o,p'*DDD, an historic drug derived from an insecticide and represents the treatment of choice for adrenocortical carcinoma (ACC), a rare adrenal tumor associated with bad prognosis. Mitotane is responsible for an inhibition of steroidogenesis associated with an antitumoral effect but its exact molecular mechanisms of action remain unclear and its molecular target remains unknown. However, mitochondria could be an organite targeted by mitotane. In this study we evaluated mitochondrial impact of mitotane using complementary approaches on several experimental models. We showed a mitotane-induced selective inhibition of respiratory chain complexes I and IV, an increased fission of the mitochondrial network and an activation of the mitochondrial biogenesis. These data helped us to identify mitochondrial-associated membranes (MAM) and so-called transduceosome as targeted organites of mitotane. We also reevaluated the potential role of the acid metabolite *o,p'*DDA and excluded its implication in the cytotoxic action of mitotane. Finally, we demonstrated that free mitotane which is not linked to lipoproteins is more efficient *in vitro* and could be therefore responsible for pharmacological action *in vivo*. Altogether, these results allow to better understand mitotane mechanisms of action and should help to identify predictive markers of response to mitotane for a better care of patients with ACC.

---

**Mots clés** : Mitotane, *o,p'*DDD, corticosurrénaome, mitochondrie, *o,p'*DDA, lipoprotéines.

**Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été effectuée :**

INSERM UMR-S 1185 : Signalisation hormonale, physiopathologie endocrinienne et métabolique,  
Faculté de Médecine Paris Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre,  
Directeur : Dr Marc Lombès