

PROPOS DE L'AUTEUR

Ajith Cy, MD

Le Dr Ajith Cy est un dermatologue et un chercheur clinique qui exerce à Waterloo, en Ontario. Il a effectué son stage en dermatologie pédiatrique à l'Hôpital pour enfants de Toronto et sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto. Son domaine d'exercice est la dermatologie médicale.



MISE À JOUR SUR LES TRAITEMENTS EXISTANTS ET ÉMERGENTS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE VITILIGO

Le vitiligo est caractérisé par des taches dépigmentées chroniques dues à une perte sélective de mélanocytes. La prévalence du vitiligo serait d'environ 0,5 à 2 % à l'échelle mondiale. Outre ses répercussions considérables sur le plan cosmétique, cette affection peut aussi causer une détresse psychologique majeure^{1,2}.

Selon son emplacement clinique, le vitiligo est divisé en vitiligo segmentaire (VS) et en vitiligo non segmentaire (VNS). Selon la répartition des lésions, le VNS est par ailleurs subdivisé en cinq catégories distinctes, soit vulgaire, généralisé, palmo-plantaire, accro-facial et muqueux³.

La pathogenèse du vitiligo implique une interaction complexe de facteurs auto-immuns, de malformations intrinsèques des mélanocytes, de stress neural et oxydatif. Sur le plan immunologique, une réponse immunitaire de type I serait responsable du développement du vitiligo^{3, 4, 5}.

Ces dernières années, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de la pathogenèse du vitiligo aux niveaux moléculaire et génétique. À la lumière de ces développements, l'avenir du traitement des patients atteints de vitiligo semble prometteur, car plusieurs nouveaux agents topiques et systémiques en sont à diverses phases de développement. Ces futurs traitements pourraient même prévenir la récurrence de la maladie, ce qui était auparavant un objectif impensable pour le vitiligo, car les modèles mécanistes ont permis d'élucider les cibles par lesquelles les cellules T mémoires peuvent être modifiées dans des modèles animaux^{3,6, 7}.

Options thérapeutiques actuelles

Les modalités thérapeutiques actuelles sont pour la plupart utilisées hors indication, les trois principaux objectifs du traitement étant les suivants :

1. Stabiliser le processus de la maladie et limiter ainsi sa propagation en utilisant des immunosuppresseurs/immunomodulateurs topiques ou systémiques
2. Induire la restauration de la pigmentation en stimulant la mélanogénèse (photothérapie, afamélanotide, et traitements chirurgicaux)
3. Réduire le stress intrinsèque sur les mélanocytes par l'utilisation d'antioxydants oraux

La plupart des agents de traitement ont un impact variable sur une ou plusieurs des cibles susmentionnées, et les modalités thérapeutiques actuelles peuvent être classées de manière générale en traitement médical (agents topiques et systémiques), photothérapie, traitement au laser et intervention chirurgicale^{3, 6, 8}.

Médicaments topiques

Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes sont les médicaments topiques contre le vitiligo les plus utilisés dans le monde. Les corticostéroïdes agissent en bloquant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Parmi les divers corticostéroïdes topiques utilisés, la documentation médico-scientifique a mis en évidence que la mométasone a une efficacité similaire à celle du propionate de clobétasol, mais qu'elle a l'avantage de présenter moins d'effets secondaires et un meilleur profil d'innocuité chez les adultes, tout autant que chez les enfants⁸⁻¹⁰.

Inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC)

Les ITC, comme le tacrolimus, jouent un rôle important dans le traitement des patients atteints de vitiligo, car ils exercent un effet immunomodulateur qui entrave

l'action de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'interféron alpha (IFN- α), ce qui inhibe les lymphocytes T cytotoxiques. Le tacrolimus aide également à promouvoir la mélanogénèse en réduisant le stress systémique lié aux antioxydants. Il a été démontré que l'onguent de tacrolimus à 0,1 % donne de meilleurs résultats que la crème de pimécrolimus à 1 %. Les ITC sont efficaces et sans danger. Ils peuvent être utilisés à long terme et donnent de meilleurs résultats dans la prise en charge du vitiligo lorsqu'ils sont utilisés en association avec d'autres modalités thérapeutiques^{3, 11, 12}.

Latanoprost

Au départ, lorsqu'ils étaient utilisés comme traitement contre le glaucome, les analogues topiques de la prostaglandine provoquaient une hyperpigmentation comme effet secondaire, ce qui a motivé des études sur le vitiligo. Leur mécanisme d'action met en cause l'induction de la tyrosinase et une régulation ascendante de la prolifération des mélanocytes. Il a été démontré que le latanoprost donne des résultats statistiquement supérieurs au placebo sur la peau du visage et d'autres surfaces cutanées, mais qu'il est probablement plus efficace au niveau du visage et ne présente aucun danger lorsqu'il est utilisé pour traiter des patients atteints de vitiligo périoculaire^{13, 14}.

Photothérapie

La photothérapie est un traitement de première intention pour les patients atteints de vitiligo étendu. Les UVB à bande étroite (NBUVB) ont en grande partie remplacé la PUVA comme principale technique de photothérapie. Son mécanisme d'action consiste à induire l'enzyme tyrosinase. Il s'est révélé plus efficace que la PUVA pour atteindre la stabilité de la maladie et la restauration de la pigmentation^{6, 10, 15}.

Lasers

Une technologie laser homologuée par la FDA dans le traitement des patients atteints de vitiligo est le laser à excimère produisant une lumière monochromatique (MEL) de 308 nm. Selon des évaluations menées par

des pairs, le visage réagirait mieux à ce traitement que d'autres parties du corps. Comparativement au traitement par NBUVB, le laser à MEL est en mesure d'offrir des résultats cliniques supérieurs. Ce traitement est toutefois plus coûteux et plus difficile à utiliser chez les personnes qui présentent un vitiligo extensif^{16, 17}. Le laser hélium-néon (HE) de 632,8 nm est une autre technologie laser qui a été testée pour traiter les patients atteints de vitiligo. Utilisé dans le traitement des patients atteints de vitiligo segmentaire à la tête et au cou, le laser HE-Ne a été associé à une restauration de la pigmentation supérieure à 50 % chez 60 % des patients³.

Traitements systémiques

Corticostéroïdes systémiques

Lorsque les traitements topiques et les traitements par NBUVB se soldent par des échecs, les immunosuppresseurs systémiques sont une option thérapeutique qui pourrait être envisagée par la suite. Le principal objectif du traitement par immunosuppresseurs systémiques est de stabiliser la maladie (c.-à-d. aucune nouvelle lésion / lésion en progression) et de faciliter la restauration de la pigmentation. Dans cette optique, les agents les plus couramment utilisés sont les corticostéroïdes systémiques. Le traitement par corticostéroïdes systémiques à action prolongée administrés à faible dose est communément appelé traitement par mini-administration périodique (MAP). Il consiste à administrer de la dexaméthasone orale, à raison de 2,5 mg, ou de la bétaméthasone orale, à raison de 2,5 mg ou 5 mg, pendant 2 jours consécutifs chaque semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois. Plusieurs études ont permis de constater l'arrêt de l'activité de la maladie jusque chez 90 % des patients traités par MAP, alors qu'une récurrence a été observée chez environ 13 % des patients après l'interruption du traitement par MAP. Comparativement à la prednisone administrée à dose régulière, une grande partie de la documentation médico-scientifique revue par des pairs laisse entendre que le traitement par MAP est mieux

toléré pour arrêter la prolifération du vitiligo instable et progressif et qu'il n'est associé qu'à un nombre minimal d'effets indésirables. Les événements indésirables signalés étaient semblables à ceux observés avec les corticostéroïdes, notamment le gain pondéral, les éruptions d'acnéiforme et la léthargie^{18, 19}.

Cyclosporine

Puisque l'IL-2 est une cytokine qui joue un rôle majeur dans le recrutement des lymphocytes T, la cyclosporine peut être une option thérapeutique pour stabiliser le vitiligo lorsque la maladie est progressive et instable. Taneja et coll. ont démontré que l'utilisation de cyclosporine, à raison de 3 mg/kg/jour pendant 3 mois, était associée à une amélioration significative de l'indice de gravité sur la partie du corps affectée par le vitiligo (VASI)²⁰.

Méthotrexate

Chez certains patients atteints d'une maladie étendue qui a tendance à évoluer de façon instable et progressive sur de nombreuses années, une immunothérapie à long terme peut s'avérer nécessaire. Chez ces patients, le méthotrexate est une option. Une étude comparative du méthotrexate à faible dose (10 mg par semaine) a démontré qu'il était bien toléré par les patients et qu'il entraînait des résultats comparables à ceux du traitement par bétaméthasone en MAP³⁻²¹.

Interventions chirurgicales

La chirurgie consiste à prélever des mélanocytes sur une zone saine de la peau du patient et à les greffer sur les zones touchées chez le même patient. La sélection du patient est l'un des aspects les plus importants lors du recours à une intervention chirurgicale dans le traitement contre le vitiligo, et ce, dans le but précis de s'assurer que la maladie est stable depuis au moins un an (c.-à-d. aucune nouvelle lésion ou progression au cours de la dernière année). En présence d'une maladie instable/progressive, le recours à la chirurgie pourrait provoquer une manifestation du phénomène de Koebner et produire de nouvelles lésions. Les deux catégories de

traitements chirurgicaux sont la greffe de tissu et la greffe cellulaire. La greffe cellulaire offre des résultats nettement meilleurs pour le patient; elle nécessite toutefois une plus grande expertise et le soutien d'un laboratoire^{22, 23}.

Dépigmentation complète

Chez les patients atteints de vitiligo étendu qui ne répond pas aux traitements, l'option consistant à dépigmenter la peau normale qui reste peut améliorer les résultats sur le plan cosmétique. L'éther monobenzyle d'hydroquinone (MBEH) à 20 % est un traitement de restauration de la pigmentation homologué par la FDA qui peut être utilisé chez les patients atteints de vitiligo.

Le mécanisme d'action du MBEH met en cause l'induction de la dégradation lysosomique et du stress oxydatif des mélanocytes, ce qui entraîne la destruction immunitaire des mélanocytes résiduels. Les effets indésirables possibles associés à l'utilisation du MBEH sont rares, mais peuvent inclure la mélanose conjonctivale et la dermatite irritative de contact²⁴.

Nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de vitiligo

Les nouvelles options en cours de développement comprennent des agents immunothérapeutiques ciblés, comme les inhibiteurs de la signalisation JAK/STAT, ainsi que de nouvelles options de photothérapie et de laser qui seront abordées ci-dessous.

Inhibiteurs de JAK

Les inhibiteurs de la signalisation JAK forment une famille composée de 4 protéines : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Ces protéines provoquent une immunomodulation par activation de facteurs de transcription intracytoplasmique appelés signaux transducteurs et activateurs de la transcription (STAT). Une fois activées, elles se dimérisent et se déplacent vers le noyau où elles modulent l'expression des gènes. Des travaux effectués en laboratoire sur des souris atteintes de vitiligo ont permis de mettre en lumière le

rôle crucial occupé par la voie de signalisation au niveau des JAK/STAT dans la pathogenèse du vitiligo³⁰. Les inhibiteurs de JAK (JAKI) sont largement classés en agents de première et de deuxième génération. Les inhibiteurs de JAK de première génération bloquent plus d'une protéine, voire la totalité des protéines, de la famille des Janus kinases, et sont les agents utilisés le plus fréquemment à ce jour dans le traitement des patients atteints de vitiligo^{7, 25, 26}.

Tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur des JAK 1/3. Le tofacitinib systémique et le tofacitinib topique sont tous les deux utilisés dans le traitement des patients atteints de vitiligo. Dans diverses séries de cas, l'utilisation de tofacitinib administré par voie orale, à raison d'une dose ou de deux doses de 5 mg par jour pendant 3 à 6 mois, a démontré une amélioration significative de la restauration de la pigmentation^{26,27,28}. Le citrate de tofacitinib topique à 2 % administré chez les patients atteints de vitiligo au visage a été associé à une réduction moyenne de 70 % par rapport à la différence entre le score VASI moyen d'évaluation de la gravité de la surface du visage affectée par le vitiligo au départ et au suivi (suivi moyen de 112 jours)²⁹.

Ruxolitinib

La crème topique de ruxolitinib à 1,5 % a été associée à une réponse considérable chez les patients atteints de vitiligo, particulièrement au niveau du visage. Dans le cadre d'un essai ouvert, une réduction moyenne de 92 % des lésions faciales, calculée en fonction d'une amélioration du score VASI d'évaluation de la gravité globale, a été observée chez les participants inscrits à l'essai (n = 8) à la 52^e semaine, par rapport aux valeurs de départ. Les résultats d'une étude multicentrique de phase 2 portant sur la crème topique de ruxolitinib dans le traitement de patients atteints de vitiligo ont été publiés récemment et montrent une réduction significative du vitiligo, mesurée chez environ 50 % des patients ayant utilisé la crème de ruxolitinib et ayant obtenu

le score F-VASI50 (soit une réduction de 50 % par rapport au score VASI au niveau du visage), comparativement à seulement 3 % chez les patients ayant reçu un placebo³⁰. Un essai clinique de phase 3 est en cours et les résultats devraient être publiés en 2021. Une éruption acnéiforme transitoire, une aggravation de l'acné et un léger érythème sont les effets secondaires qui ont été signalés le plus souvent³⁰.

Il convient de noter que les taux de restauration de la pigmentation sont plus élevés chez les patients qui ont reçu à la fois des inhibiteurs de JAK et des traitements par NBUVB aux sites d'exposition chronique aux rayons ultraviolets (UV), comme le visage et les avant-bras extenseurs. Par conséquent, une restauration à l'aide d'inhibiteurs de JAK chez les patients atteints de vitiligo peut également avoir besoin d'une stimulation lumineuse des mélanocytes. Des essais cliniques sur les inhibiteurs de JAK et les traitements par NBUVB sont actuellement en cours.

L'afamélanotide, un analogue de l'hormone de stimulation des alpha-mélanocytes (α -MSH), est un analogue synthétique de l'hormone de stimulation des alpha-mélanocytes (α -MSH) qui induit la mélanogénèse. Un essai clinique portant sur l'utilisation de l'afamélanotide en association avec un traitement par NBUVB, comparativement au traitement par NBUVB en monothérapie, a révélé que l'afamélanotide utilisé en association avec un traitement par NBUVB présentait des taux supérieurs de restauration de la pigmentation³¹.

Facteur de croissance des fibroblastes basiques (b-FGF)

Des études *in vitro* ont montré que le b-FGF est capable de stimuler la mélanogénèse et un récent essai contrôlé à double insu de phase IV avec répartition aléatoire des sujets a révélé que le b-FGF utilisé en association avec le traitement par NBUVB est plus efficace que le traitement par NBUVB en monothérapie, tout en offrant un très bon profil de tolérabilité³².

Bioskin et l'évolution de la microphotographie

Bioskin est un dispositif de micro-photothérapie ciblé à bande étroite de 311 nm qui est adapté aux lésions couvrant < 10 % de la surface corporelle (SC). Les avantages de ce dispositif sont qu'il peut être utilisé chez les patients dont la surface corporelle affectée est limitée, y compris les zones sensibles, comme les paupières, et qu'il est plus pratique que de devoir exposer tout le corps au traitement par NBUVB³³.

Titane à 311 nm : Laser titane saphir

Un traitement par laser titane saphir à 311 nm contre le vitiligo, administré en association avec un onguent topique à base de tacrolimus à 0,1 %, a permis d'observer un effet bénéfique significatif pour la restauration de la pigmentation complète chez 79 % des patients. Les résultats étaient semblables à ceux obtenus avec un traitement par laser à excimère (EL) de 308 nm, tout en offrant un meilleur profil d'innocuité plus favorable³⁴.

Laser UVA-1

Le laser Alba 355^{MD}, un laser UVA-1 à spectre de 355 nm, a été associé à une restauration réussie de la pigmentation jusque chez 75 % des patients³⁵. L'utilisation d'un laser UVA-1 est efficace en raison de sa pénétration plus profonde et de ses propriétés immunomodulatrices³⁵.

Antioxydants oraux

Les antioxydants oraux font maintenant partie de l'arsenal de prise en charge de premier recours contre le vitiligo dans certains pays, car ils peuvent aider à réduire le stress oxydant sur les mélanocytes. Il a été démontré que les feuilles de ginkgo biloba, les extraits de polypodium leucotomus, la vitamine E, la vitamine C et l'acide alpha-lipoïque administrés par voie orale favorisent tous la restauration de la pigmentation³⁶⁻³⁸.

Perspectives thérapeutiques pour le futur

La mort cellulaire programmée des ligands de la protéine PD1 (PDL-1) est actuellement à l'étude dans le traitement des patients atteints de

psoriasis ou d'une maladie intestinale inflammatoire et pourrait également s'avérer bénéfique chez les patients atteints de vitiligo, car elle favorise le maintien de l'équilibre immunitaire. L'IL-15 provoque la destruction des mélanocytes sous l'effet du stress oxydatif. Par conséquent, l'inhibition de l'IL-15 devrait être explorée à l'avenir comme mécanisme d'action potentiel dans le traitement des patients atteints de vitiligo. L'induction de l'ARN mi-ARN par un agoniste Mir-155 a également été associée à une meilleure régénération des mélanocytes³⁹. L'induction de mi-ARN pourrait donc être à l'avenir une option thérapeutique contre le vitiligo^{3, 40-42}.

Conclusion

Aucune solution universelle ne peut être envisagée dans le traitement des patients atteints de vitiligo. Il doit être individualisé pour répondre aux attentes des patients, aux répercussions de la maladie et à l'observance du traitement. L'efficacité du traitement des patients atteints de vitiligo peut reposer sur une approche multimodale, notamment la réduction du stress oxydatif à l'aide d'antioxydants, le recours à des agents immunomodulateurs topiques ou systémiques et l'instauration de modalités thérapeutiques qui permettent de rétablir la fonction des mélanocytes en faisant appel à la photothérapie ou à des interventions chirurgicales. Les traitements de l'avenir, tout particulièrement ceux qui font appel à la voie de signalisation JAK-STAT, semblent particulièrement prometteurs.

Références :

1. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51:1206-1212.
2. Grimes PE, Miller MM. Vitiligo: patient stories, self-esteem, and the psychological burden of disease. *Int J Women Dermatol*. 2018 Mar 1;4(1):32-37.
3. Priyanka Karagaiah, Yan Valle, Julia Sigova, et al. *Emerging Drugs for the Treatment of Vitiligo; Exp Opin Emerg Drugs*. 2020 Mar 25(1); 7-24
4. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. (2014) 6:223ra23. doi: 10.1126/scitranslmed.3007811

5. Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest.* (2003) 83:683–95. doi: 10.1097/01.LAB.0000069521.4 2488.1B.
6. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):17–29. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.010
7. Nicole Relke 1, Melinda Gooderham. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Vitiligo: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* May/Jun 2019;23(3):298–306.
8. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. Speeckaert R, van Geel N. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Dec;18(6):733–744.
9. Masuria BL, Batra A, Kothiwala RK, et al. Topical mometasone furoate for the treatment of childhood vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1999 Sep 1;65(5):219.
10. Taieb AV, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the european dermatology forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013 Jan;168(1):5–19.
11. Wong R, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2013 Apr;52(4):491–496.
12. Lubaki LJ, Ghanem G, Vereecken P, et al. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus. *Arch Dermatol Res.* 2010 Mar 1;302(2):131–137.
13. Kapoor R, Piske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009 Apr;160(4):861–863.
14. Anbar TS, El-Ammawi TS, Abdel-Rahman AT, et al. The effect of latanoprost on vitiligo: a preliminary comparative study. *Int J Dermatol.* 2015 May;54(5):587–593.
15. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jul 1;153(7):666–674.
16. Fa Y, Lin Y, Chi XJ, et al. Treatment of vitiligo with 308-nm excimer laser: our experience from a 2-year follow-up of 979 Chinese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):337–340.
17. Alhowsaish AK, Dietrich N, Onder M, et al. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review. *Lasers Med Sci.* 2013 May 1;28(3):1035–1041.
18. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2013 Jul;17(4):259–268.
19. El Mofty M, Essmat S, Youssef R, et al. *Dermatol Ther.* 2016 Nov;29(6):406–412. The role of systemic steroids and phototherapy in the treatment of stable vitiligo: a randomized controlled trial.
20. Taneja A, Kumari A, Vyas K, et al. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: an open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019; 85:528–531.
21. Singh H, Kumaran M, S, Bains A, et al. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. *Dermatology.* 2015; 231:286–290.
22. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol.* 2013;169(suppl 3):57–66.
23. Komen L, Vrijman C, Tjin EP, et al. Autologous cell suspension transplantation using a cell extraction device in segmental vitiligo and piebaldism patients: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:170–172.
24. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):17–29.
25. Farzan Solimani, Katharina Meier, Kamran Ghoreschi. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology; *Front Immunol* 2019 Dec 3; 10:2847
26. Damsky W, King BA JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Apr;76(4):736–744.
27. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):675–682
28. Kostovic K, Gulic SJ, Mokos ZB, Ceovic R. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Perspectives in Dermatology. *Curr Med Chem.* 2017 May 31;24(11):1158–1167
29. Jacqueline McKesey 1, Amit G Pandya. A Pilot Study of 2% Tofacitinib Cream With Narrowband Ultraviolet B for the Treatment of Facial Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):646–648.
30. Joshipura D, Alomran A, Zancanaro P, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week openlabel extension study with optional narrow-band ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1205–1207.
31. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(1):42–50.
32. Subhashini PK, Sankar K, Kambar C, et al. Comparative study of efficacy and safety of topical active fragment of basic fibroblast growth factor (B FGF) 0.1% solution V/S betamethasone valerate 0.1% ointment in the treatment of vitiligo patients. *J Dental and Med Sci.* 2015;14(6):41–47.
33. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther.* 2008 Jul; 21:S20–6.
34. Bae JM, Eun SH, Lee HN, et al. Comparison of 311-nm Titanium: sapphire laser and 308-nm excimer laser treatment for vitiligo: A randomized controlled non-inferiority trial. *Lasers Surg Med.* 2019 Mar;51(3):239–244.
35. Lotti T, Tchernev G, Wollina U, et al. Successful treatment with UVA1 laser of non-responder vitiligo patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Jan 25; 6(1):43.
36. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2003;May;28(3):285–287.
37. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:631–636.
38. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Riuz-Diaz F, et al. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB and oral polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:942–950.
39. Yi Wang, Keyu Wang, Jianhua Liang, et al. Differential expression analysis of miRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol* 2015 Feb;42(2):193–7.
40. Lotti T, Hercogova J, Fabrizi G. Advances in the treatment options for vitiligo: activated low-dose cytokines-based therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Nov 2; 16(16):2485–2496.
41. Chen X, Guo W, Chang Y, et al. 792 oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8+ T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2019;139:S137.
42. Genexin.com [Internet]. [cited 2016 Jun 30]. Available from: <http://www.genexine.com/m31.php>.