

Article original

Enquête préliminaire sur l'intérêt de consommer des probiotiques, du cyprès et de l'échinacée en prévention des infections hivernales

S. Bieuvelet, C. Seyrig, C. Leclerc

Pileje, 37, quai de Grenelle, F-75015 Paris, France

Correspondance : s.bieuvelet@pileje.com

Résumé

Introduction. L'hiver est une période propice aux infections virales. Certaines plantes et souches probiotiques pourraient conférer à notre organisme une meilleure protection en renforçant nos défenses immunitaires.

Objectif. Cette enquête préliminaire avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de consommer des probiotiques, du cyprès et de l'échinacée pour prévenir l'apparition d'affections hivernales.

Méthode. Il s'agit d'une enquête déclarative par questionnaire. Son objectif était de comparer l'incidence des affections hivernales dans deux groupes de sujets âgés de 18 à 65 ans en bonne santé, complémentés ou non avec du Lactibiane Référence® et des comprimés de Phytostandard® cyprès–échinacée pendant trois mois ou plus en période hivernale.

Résultats. L'incidence de la grippe (5 vs 10 %, $p = 0,012$), du rhume (29 vs 50 %, $p = 0,002$) et de la rhinopharyngite (9 vs 15 %, $p = 0,017$) était significativement moins élevée chez les personnes complémentées que chez celles non complémentées. L'incidence du rhume était également significativement moins élevée dans un sous-groupe de personnes sensibles aux infections hivernales complémentées pendant trois mois ou plus, comparées à celles ne s'étant pas complémentées (36 vs 78 % de rhume, $p = 0,004$).

Conclusion. Les résultats montrent que la consommation des deux produits pendant trois mois ou plus est associée à une moindre incidence des affections hivernales de types grippe, rhume et rhinopharyngite. Il pourrait être intéressant de mener ultérieurement une étude prospective de plus grande envergure pour déterminer le rôle exact respectif du Lactibiane Référence® et des comprimés de Phytostandard® cyprès–échinacée dans la prévention des affections hivernales.

Mots clés : Probiotiques – Cyprès – Échinacée – Grippe – Rhume – Rhinopharyngite

A preliminary survey on the interest of eating probiotics, cypress and echinacea to prevent the apparition of winter infections

Abstract

Introduction. Winter is a good time for viral. Some plants and probiotic strains could give a better protection to our organism by strengthening the immune system.

Objectives. The objective of this preliminary survey was to evaluate the possible preventive effect against infections of *Cupressus sempervirens*/*Echinacea purpurea* combination (plants known for their immune and anti-viral effects) in association with probiotics during the winter season.

Methods. It's a declarative survey by questionnaire. The objective was to compare the occurrence of winter infections in two populations aged 18–65 years old in good health which used this complementation for at least 3 months period during winter period or not.

Results. The rate of incidence of flu ($P = 0.012$), common cold ($P = 0.002$) and throat infection ($P = 0.0017$) decreased in the group that took complementation compared to the group that didn't take complementation. The occurrence of colds was also significantly reduced in a subgroup of subjects that are more sensitive to infections during winter and took the complementation compared to the same subgroup of subjects that didn't take the complementation (36 vs 78% of colds, $P = 0.004$).

Conclusions. The results show that consumption of both products for 3 months or more is associated to a lesser incidence of winter infections such as flu, cold and throat infection. It might be interesting to conduct a larger prospective

study to determine the exact role of Lactibiane® and Phytostandard® of Cypressus–Echinacea in the prevention of these winter infections.

Keywords: Probiotics – Cupressus – Echinacea – Flu – Common cold – Throat infection

Introduction

L'hiver est une période propice aux infections virales, car le confinement et la promiscuité favorisent la transmission des germes, et la baisse de température favorise la persistance des virus. Les problématiques hivernales les plus fréquemment rencontrées durant cette période sont la gastroentérite et le rhume qui ont principalement une origine virale. Ces épidémies saisonnières de l'adulte se résolvent spontanément, mais les symptômes sont gênants et ont un impact sur la qualité de vie des individus. Pour lutter efficacement contre les infections hivernales, il est indispensable d'avoir un système immunitaire performant. Une alimentation variée, équilibrée et un mode de vie sain contribuent au bon fonctionnement du système immunitaire. Parallèlement, certaines plantes et probiotiques pourraient conférer à notre organisme une meilleure protection en renforçant nos défenses immunitaires.

Différentes études ont ainsi montré l'intérêt de consommer certaines souches de probiotiques pour renforcer les défenses immunitaires de l'hôte [23]. L'échinacée est traditionnellement utilisée pour stimuler les mécanismes de défense de l'immunité innée et adaptative, en aigu, dès les premiers signes de l'infection. Elle est également très efficace en chronique dans le traitement des infections récurrentes de l'hiver (pharyngites, amygdalites, infections ORL et bronchopulmonaires) [2]. Son intérêt en prévention n'est pas documenté. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude publiée sur l'intérêt de l'échinacée pour prévenir les affections hivernales. Il en est de même pour le cyprès, encore peu connu pour ses propriétés antivirales.

Cette enquête préliminaire avait donc pour objectif d'évaluer l'intérêt de consommer des probiotiques, du cyprès et de l'échinacée pour prévenir l'apparition d'affections hivernales.

Méthodologie de l'enquête

Nature et objectif de l'enquête

Il s'agit d'une enquête déclarative par questionnaire, réalisée auprès de 180 volontaires. Son objectif était de décrire et de comparer le profil clinique de personnes ayant l'habitude de se compléter avec du Lactibiane Référence® 2,5 g et des comprimés de Phytostandard® cyprès–échinacée en période hivernale à celles ne prenant habituellement pas de complémentation.

Critères de sélection

Ont été retenus pour l'enquête des adultes âgés de plus de 18 ans ayant jugé utile de se compléter avec un mélange de quatre souches probiotiques, Lactibiane Référence®, et des comprimés de Phytostandard® cyprès–échinacée d'une part, et des adultes du même âge n'ayant pas jugé utile de se compléter d'autre part.

La posologie retenue pour l'enquête correspondait à :

- une gélule de Lactibiane Référence® par jour, 7 jours/7 ;
- deux comprimés de Phytostandard® cyprès–échinacée par jour, 4 jours/7.

Ne pouvaient participer à l'enquête :

- les personnes ayant choisi de se compléter avec d'autres produits ;
- les personnes susceptibles de consommer d'autres produits préventifs en association avec les produits à l'étude.

Recueil des données et critères d'évaluation

Le questionnaire a été distribué en septembre 2009 à l'occasion d'une campagne de prévention des infections hivernales. Les participants devaient remplir un autoquestionnaire strictement anonyme comportant une évaluation subjective de la susceptibilité aux infections hivernales, les stratégies préventives habituellement utilisées, le statut vaccinal en 2009–2010, la posologie et la durée de la prise de Lactibiane Référence® et de Phytostandard® cyprès–échinacée, le nombre et le type d'infections hivernales apparues au cours de l'enquête, la satisfaction des personnes.

Les questionnaires complétés ont été récupérés dans des urnes anonymisées.

La comparaison des différentes populations a été faite par le test de Kruskal-Wallis à échantillons indépendants, avec un taux de significativité strictement inférieur à 0,05. Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS 17.0.

Résultats

Sur les 180 questionnaires distribués, 101 ont été retournés. La population étudiée était majoritairement féminine, 63,4 % des répondants. Quarante-six personnes déclaraient être sujettes aux infections hivernales (45,5 % des répondants) vs 49 qui ne le seraient pas particulièrement (48,5 %). Parmi les personnes sujettes aux infections hivernales, 12,9 % déclarent être sensibles à la grippe, 61,4 % au rhume, 21,8 % à la rhinopharyngite, 16,8 % à la gastroentérite, 5 % aux diarrhées, 15,8 % aux angines et 1 % à d'autres infections.

Dans cette population, 81 personnes ont consommé le Lactibiane Référence® et les comprimés de Phytostandard® cyprès–échinacée pendant au moins trois mois contre 20 personnes qui n'ont rien consommé. La répartition des personnes sensibles aux affections hivernales était homogène dans les deux groupes (non montré). Dix-sept personnes s'étaient fait vacciner contre la grippe H1N1 (16,8 % des répondants) dont 15 dans le groupe complétement.

Intérêt de la consommation de Lactibiane Référence® et de Phytostandard® cyprès-échinacée pendant trois mois ou plus vs pas de complémentation pour se protéger des infections hivernales

Incidence des épisodes infectieux selon la complémentation

L'analyse statistique des données collectées montre que les personnes ayant suivi la complémentation pendant trois mois ou plus avaient significativement :

- moins la grippe que celles n'ayant pas fait de complémentation (5 vs 10 %, $p = 0,012$) ;
- moins le rhume que celles n'ayant pas fait de complémentation (29 vs 50 %, $p = 0,002$) ;
- moins de rhinopharyngite que celles n'ayant pas fait de complémentation (9 vs 15 %, $p = 0,017$).

Ces différences restent significatives pour la grippe (7,3 vs 11,1 %, $p = 0,023$) et le rhume (34,1 vs 44,4 %, $p = 0,023$) lorsque l'on considère les sous-groupes de sujets non vaccinés, complémentés ou non pendant plus de trois mois (Fig. 1).

Intérêt de la consommation de Lactibiane Référence® et de Phytostandard® cyprès-échinacée pendant trois mois ou plus vs pas de complémentation pour se protéger des infections hivernales chez les personnes sensibles aux infections

Fréquence du rhume en 2009–2010 chez les personnes sensibles aux infections

Les personnes sensibles aux infections hivernales s'étant complémentées pendant trois mois ou plus avaient significativement moins le rhume que celles ne s'étant pas complémentées ($*p = 0,004$, test U de Mann-Whitney) (Fig. 2).

Cette différence reste significative lorsque l'on considère le sous-groupe de sujets non vaccinés, complémentés ou non pendant plus de trois mois (35 % de rhume dans le groupe complémenté vs 71,4 % dans le groupe non complémenté, $p = 0,031$).

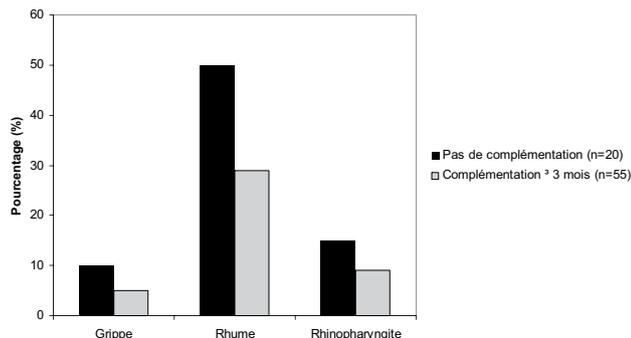


Fig. 1. Incidence des épisodes infectieux selon la complémentation
Incidence des épisodes de grippe, de rhume et de rhinopharyngite chez les personnes complémentées (en gris) et non complémentées (en noir) au cours des trois mois de suivi.

Discussion

Les caractéristiques des non-répondants demeurent une inconnue, comme pour toute enquête. Outre l'aspect strictement déclaratif de cette enquête, des différences significatives demeurent après répartition des sujets par groupe de complémentation pour le sexe et l'âge. Nous sommes donc dans le cas de groupes non homogènes pour le sexe et l'âge. Toutefois, les groupes étaient homogènes pour le type d'activité professionnelle et la susceptibilité aux infections, paramètres qui influencent le plus fortement l'apparition d'un épisode infectieux. Une analyse statistique comparative des données collectées a donc été réalisée.

Sur le plan fondamental

Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice sur la santé [1]. On sait, en effet, que l'ingestion de certaines souches (particulièrement, celles qui appartiennent aux espèces *lactobacillus* et *bifidobacterium*) peut être particulièrement bénéfique sur notre santé. Le Lactibiane Référence® est un mélange de quatre souches de bactéries lactiques probiotiques : *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus acidophilus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103 et *Streptococcus thermophilus* LA104. Il contient une concentration élevée de bactéries revivifiables : 4×10^9 bactéries/g. Ces souches de bactéries lactiques sont déposées et enregistrées dans la Collection nationale de cultures de micro-organismes (CNCM) de l'Institut Pasteur. Elles sont de qualité alimentaire et ont été sélectionnées à l'aide de tests in vitro montrant leur capacité à résister aux conditions physicochimiques rencontrées (pH acide de l'estomac et sécrétions biliaires et pancréatiques duodénales), à se développer au moins temporairement au niveau intestinal en

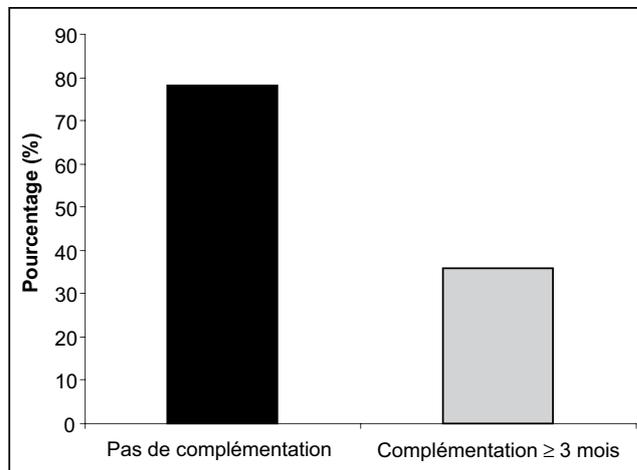


Fig. 2. Fréquence du rhume en 2009–2010 chez les personnes sensibles aux infections
Incidence du rhume en 2009–2010 chez les personnes sensibles aux infections complémentées (en gris) ou non (en noir) au cours des trois mois de suivi.

raison de leurs propriétés d'adhésion à la muqueuse (test *in vitro* utilisé : adhésion à la surface de cellules Caco-2), à produire des substances renforçant l'effet barrière et à moduler certaines fonctions du système immunitaire (capacité à induire la synthèse de cytokines). L'une des propriétés clés des probiotiques est la modulation du système immunitaire de l'hôte [1,13]. Les propriétés immunomodulatrices des souches de Lactibiane Référence® ont été testées par le laboratoire Pileje en collaboration avec l'institut Pasteur de Lille. L'objectif était de quantifier la production de cytokines (IL-10, IL-12 et IFN- γ essentiellement) après incubation pendant 24 heures d'une souche probiotique ou d'un mélange de souches probiotiques avec des cellules mononucléées sanguines humaines. Les résultats ont permis de mettre en évidence que les souches de Lactibiane Référence® étaient capables de stimuler principalement la production des cytokines IL-12 et IFN- γ (données non publiées). Cette capacité qu'ont les probiotiques à renforcer les barrières immunitaires muqueuses et/ou systémiques permet de conférer à notre organisme une meilleure protection vis-à-vis de certaines infections hivernales récidivantes. Ainsi, la consommation prophylactique de certaines souches (quelques jours à plusieurs mois) permet de réduire la durée et la sévérité des infections respiratoires [22] ou encore l'incidence des gastroentérites [9].

Échinacée (*Echinacea purpurea*)

L'échinacée (*Echinacea purpurea*) est une plante centrale de la médecine traditionnelle. Connue des Indiens d'Amérique du Nord, elle a été introduite en Europe au XIX^e siècle. Elle était traditionnellement utilisée pour soigner les petites blessures mais aussi les maladies vénériennes, les fièvres, les morsures de serpents... L'échinacée possède une activité immunomodulatrice de l'immunité innée et acquise ainsi qu'une activité antibactérienne. Son mécanisme exact n'est pas encore connu, mais quatre de ses constituants y contribuent : les alkylamides, les glycoprotéines, les polysaccharides et les dérivés phénoliques (esters caféiques et quiniques, flavonoïdes).

L'activité immunomodulatrice de l'immunité innée se caractérise par :

- une activation des macrophages [3] et de la phagocytose [14], des cellules NK [11] ;
- une activation de la production de plusieurs cytokines (IL-1, IL-1 β , IL-10, d'IFN). Une étude récente a montré que la racine d'échinacée augmentait la production d'IL-6 et de TNF- α par les cellules dendritiques [4,16,20] ;
- une activation de la production de NO [12] via l'activation de la iNOS [17].

L'activité immunomodulatrice de l'immunité acquise se caractérise par :

- une activation de la croissance des LB [10] ;
- une augmentation au niveau des cellules dendritiques de l'expression du CMH-II et de molécules de costimulation (CD86 et de CD54) par les polysaccharides [5] ;
- une augmentation de la production d'IgA [16] et d'IgM [7].

L'activité anti-infectieuse consiste en une action bactéricide, virucide, fongicide et antiparasitaire [6,18].

L'échinacée peut être utilisée en aigu dans le traitement dès les premiers signes de l'infection. Elle est également très efficace en chronique dans le traitement des infections récidivantes de l'hiver (pharyngites, amygdalites, infections ORL et bronchopulmonaires) [16]. Une méta-analyse de 2007 (regroupant 14 études randomisées en double insu contre placebo) a mis en évidence que la prise prophylactique d'échinacée (quelques jours à trois mois) permet de réduire de 65 % l'incidence et de 1,4 jour la durée des infections liées aux rhinovirus [19].

Cyprès (*Cupressus sempervirens L.*)

Le cyprès (*Cupressus sempervirens L.*) est un arbre élancé pouvant mesurer jusqu'à 25 m de hauteur. La partie utilisée en phytothérapie est le cône fructifère, riche en tanins dont les flavonoïdes et les proanthocyanidines. Le cyprès est surtout connu pour ses propriétés vasculoprotectrices et veinotoniques, notamment pour traiter et prévenir les varices, les hémorroïdes, les jambes lourdes... Il est un peu moins connu pour les non moins importantes propriétés antivirales de ses tanins. Le cyprès possède une activité anti-infectieuse caractérisée par :

- une action antivirale des tanins (proanthocyanidines) qui doublent la survie des souris infectées par le virus de la grippe et la sextuplent en réponse à un coronavirus par rapport à un placebo ;
- une action virostatique en limitant l'adhésion des virus sur leur cellule hôte limitant ainsi la réplication virale [2] ;
- une action virucide par la lyse des virus à ARN et à ADN (influenza A et coronavirus), ce qui permet la diminution rapide de la charge virale [2,8].

À ce jour, aucune étude clinique n'a testé l'effet du cyprès dans la prévention des affections hivernales.

Les pathologies les plus fréquemment rencontrées en hiver sont la gastroentérite, le rhume et la grippe. Ces épidémies saisonnières ont principalement une origine virale, ce qui explique l'inefficacité des traitements antibiotiques en l'absence de complications (surinfections bactériennes de type sinusite, otite ou encore pneumonie). Les antibiotiques ont en effet été développés pour s'attaquer aux bactéries ; ils détruisent leur paroi ou les empêchent de se répliquer. Ils sont donc non seulement inefficaces contre les virus (et donc le rhume, la grippe ou encore la gastroentérite), mais vont également, par leur action spécifique sur les bactéries, éliminer les « bonnes » bactéries de notre microbiote intestinal.

Nous disposons aujourd'hui d'un large panel d'outils comme les probiotiques mais aussi les extraits de plantes permettant de faire face et de lutter efficacement contre les attaques des micro-organismes pathogènes durant la période hivernale. Parmi les compléments commercialisés, Lactibiane Référence® est un mélange de quatre souches probiotiques permettant de renforcer les défenses de l'organisme et la barrière intestinale, le Phytostandard®

de cyprès et d'échinacée est un mélange d'extraits de cyprès, un arbre originaire du pourtour de la mer Égée, dont les inflorescences sont riches en proanthocyanidines, et d'échinacée dont l'activité immunostimulante est scientifiquement reconnue, grâce à sa composition en alkylamides et en polysaccharides. L'apport d'extraits de plantes en plus de probiotiques est particulièrement intéressant pour renforcer l'immunité antivirale des personnes.

Bien sûr, cette étude présente des limites méthodologiques. Il s'agit d'une étude observationnelle. L'association de produits étudiée était prise de manière habituelle et indépendamment de l'éventuelle participation à l'étude. Aucune procédure de diagnostic ou de surveillance médicale n'était proposée. Les résultats reposent sur une simple collecte de données à partir de questionnaires déclaratifs distribués aux volontaires. La critique habituelle faite à ce type d'études est de ne pas être de grade A, c'est-à-dire contrôlée, randomisée en double insu vs placebo : méthode de référence de l'évaluation thérapeutique. Ces deux types d'études diffèrent sur de nombreux points, mais la différence principale est que l'attribution du(des) produit(s) [intervention] est due au hasard (randomisation) dans les essais randomisés, ce qui n'est pas le cas dans les études observationnelles où le choix de l'intervention reçue est dû au choix du médecin et/ou du sujet se prêtant à la recherche. La randomisation a pour objectif d'obtenir des groupes comparables au début de l'essai, ce qui n'est pas le cas dans les études observationnelles où les sujets qui se prêtent à la recherche sont préférentiellement sélectionnés pour recevoir une intervention donnée. Les groupes, témoin et expérimental, présentent donc initialement des différences qui peuvent constituer un facteur de confusion pour l'évaluation de l'effet de l'intervention. Les autres limites de cette étude observationnelle concernent essentiellement :

- le nombre de gélules prises et la durée exacte de la complémentation, qui peuvent parfois être imprécis du fait d'un biais de mémoire ;

- les autres produits pris durant l'enquête qui ne sont pas toujours mentionnés ;

- les événements d'intérêt tels que la grippe, le rhume ou la rhinopharyngite, qui sont « diagnostiqués » par les sujets se prêtant à la recherche et non par un médecin ;

- la mauvaise évaluation des facteurs de confusion potentiels et en particulier l'absence d'information sur les facteurs de risque de maladies hivernales ;

- les problèmes de biais de mémoire qui font que l'on pourrait se souvenir plus facilement d'un épisode grippal que d'un épisode de rhinopharyngite par exemple ;

- la population cible elle-même, très spécifique, puisqu'il s'agissait de personnes ayant l'habitude de se complémenter avec des probiotiques, du cyprès et de l'échinacée, et qui n'est donc pas forcément représentative de l'ensemble de la population française.

Ce type d'études reste néanmoins très intéressant pour évaluer la validité externe de produits en condition réelle d'utilisation (la vraie vie), chez des personnes

pluripathologiques et peu observantes. Elles permettent de générer des hypothèses qui seront secondairement confirmées ou non dans de larges essais pragmatiques. Ainsi, les résultats de cette enquête préliminaire, réalisée auprès d'hommes et de femmes volontaires âgés de plus de 18 ans et ayant jugé utile de se complémenter ou non avec du Lactibiane Référence® et des comprimés de Phytostandard® cyprès-échinacée tout au long de l'hiver 2009-2010, montrent que la consommation des deux produits pendant trois mois ou plus est associée à une moindre incidence des affections hivernales de types grippe, rhume et rhinopharyngite. La présence d'une couverture vaccinale antigrippale, en plus de la complémentation, semble protéger d'autant mieux les personnes complémentées. La méthodologie de l'étude ne permet pas de dire si ce phénomène est lié à un effet synergique des trois produits ou à la taille de l'échantillon.

Conclusion

Cette enquête préliminaire est la première du genre à évaluer l'impact d'une consommation prolongée de probiotiques, de cyprès et d'échinacée sur la prévention des affections hivernales. Elle permet d'envisager une nouvelle stratégie de prévention des affections hivernales, via la consommation de probiotiques et d'extraits de cyprès et d'échinacée tout au long de l'hiver. Il pourrait être intéressant de mener ultérieurement une étude prospective de plus grande envergure pour déterminer le rôle exact respectif du Lactibiane Référence® et des comprimés de Phytostandard® cyprès-échinacée dans la prévention des affections hivernales.

Remerciements

Les auteurs remercient les volontaires ayant participé à cette enquête.

Cette enquête a été sponsorisée par le laboratoire Pileje, 37, quai de Grenelle, bâtiment Pollux, F-75738 Paris cedex 15, France.

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2005) Effets des prébiotiques et probiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Ref Type: Generic
2. Amouroux P, Jean D, Lamaison JL (1998) Antiviral activity in vitro of *Cupressus sempervirens* on two human retroviruses HIV and HTLV. *Phytother Res* 12: 367-8
3. Barrett B (2003) Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine* 10: 66-86
4. Benson JM, Pokorny AJ, Rhule A, et al. (2010) *Echinacea purpurea* extracts modulate murine dendritic cell fate and function. *Food Chem Toxicol* 48: 1170-7
5. Binns SE, Purgina B, Bergeron C, et al. (2000) Light-mediated antifungal activity of Echinacea extracts. *Planta Med* 66: 241-4

6. Classen B, Thude S, Blaschek W, et al. (2006) Immunomodulatory effects of arabinogalactan-proteins from Baptisia and Echinacea. *Phytomedicine* 13: 688–94
7. Clément C (1993) Mise en évidence et recherche du mode d'action antivirale d'un proanthocyanidol. Mémoire CNAM, CRA, Clermont-Ferrand. Ref Type: Thesis/Dissertation
8. Colbere-Garapin F, Martin-Latil S, Blondel B, et al. (2007) Prevention and treatment of enteric viral infections: possible benefits of probiotic bacteria. *Microbes Infect* 9: 1623–31
9. Freier DO, Wright K, Klein K, et al. (2003) Enhancement of the humoral immune response by *Echinacea purpurea* in female Swiss mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 25: 551–60
10. Gan XH, Zhang L, Heber D, Bonavida B (2003) Mechanism of activation of human peripheral blood NK cells at the single cell level by Echinacea water soluble extracts: recruitment of lymphocyte-target conjugates and killer cells and activation of programming for lysis. *Int Immunopharmacol* 3: 811–24
11. Goel V, Chang C, Slama J, et al. (2002) Echinacea stimulates macrophage function in the lung and spleen of normal rats. *J Nutr Biochem* 13: 487
12. Heyman M, Heuvelin E (2006) Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutr Clin Metabol* 20: 85–94
13. Pedalino CM, Perazzo FF, Carvalho JC, et al. (2004) Effect of *Atropa belladonna* and *Echinacea angustifolia* in homeopathic dilution on experimental peritonitis. *Homeopathy* 93: 193–8
14. Pugh ND, Balachandran P, Lata H, et al. (2005) Melanin: dietary mucosal immune modulator from Echinacea and other botanical supplements. *Int Immunopharmacol* 5: 637–47
15. Schulten B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B, et al. (2001) Efficacy of *Echinacea purpurea* in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 51: 563–8
16. Senchina DS, Martin AE, Buss JE, Kohut ML (2010) Effects of Echinacea extracts on macrophage antiviral activities. *Phytother Res* 24: 810–6
17. Shah SA, Sander S, White CM, et al. (2007) Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7: 473–80
18. Sullivan AM, Laba JG, Moore JA, Lee TD (2008) Echinacea-induced macrophage activation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 30: 553–74
19. Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Falagas ME (2009) Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 34: 197e1–e10
20. Williams NT (2010) Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 67: 449–58