

---

---

**Analyses de diagnostic moléculaire  
in vitro — Spécifications relatives  
aux processus préanalytiques pour  
les tissus fixés au formol et inclus en  
paraffine (FFPE) —**

**Partie 4:  
Techniques de détection in situ**

*Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for  
preexamination processes for formalin-fixed and paraffin-embedded  
(FFPE) tissue —*

*Part 4: In situ detection techniques*

ISO 20166-4:2021

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/49d8dbc8-701c-4218-bd74-567cf1212065/iso-20166-4-2021>



iTeh Standards  
(<https://standards.iteh.ai>)  
Document Preview

ISO 20166-4:2021

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/49d8dbc8-701c-4218-bd74-567cf1212065/iso-20166-4-2021>



**DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT**

© ISO 2021

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office  
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8  
CH-1214 Vernier, Genève  
Tél.: +41 22 749 01 11  
E-mail: [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)  
Web: [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

# Sommaire

Page

Avant-propos.....	iv
Introduction.....	v
<b>1</b> <b>Domaine d'application</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b> <b>Références normatives</b> .....	<b>1</b>
<b>3</b> <b>Termes et définitions</b> .....	<b>2</b>
<b>4</b> <b>Considérations générales</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b> <b>Activité en dehors du laboratoire</b> .....	<b>11</b>
5.1   Recueil des prélèvements.....	11
5.1.1   Généralités.....	11
5.1.2   Informations relatives au patient/donneur.....	11
5.1.3   Informations relatives au prélèvement.....	11
5.1.4   Traitement du prélèvement, stockage intermédiaire et préparation au transport.....	12
5.2   Transport.....	13
<b>6</b> <b>Dans le laboratoire</b> .....	<b>13</b>
6.1   Réception des prélèvements.....	13
6.2   Fixation au formol du prélèvement ou de l'échantillon ou des échantillons.....	13
6.3   Évaluation de la pathologie du prélèvement et sélection de l'échantillon ou des échantillons.....	15
6.3.1   Généralités.....	15
6.3.2   Examen macroscopique.....	15
6.3.3   Sélection de l'échantillon ou des échantillons.....	15
6.4   Post-fixation d'échantillons congelés d'un examen peropératoire.....	16
6.5   Décalcification/ramollissement des échantillons.....	16
6.6   Préparation du tissu et inclusion en paraffine.....	17
6.6.1   Généralités.....	17
6.6.2   Déshydratation et nettoyage.....	18
6.6.3   Imprégnation à la paraffine et inclusion en paraffine.....	18
6.7   Stockage des blocs de tissu FFPE.....	19
6.8   Découpage des blocs de tissu FFPE et stockage des coupes montées sur lame.....	19
6.9   Déparaffinage et réhydratation des coupes montées sur lame.....	21
6.10   Prétraitement des coupes montées sur lame pour les techniques de détection <i>in situ</i> .....	21
6.10.1   Généralités.....	21
6.10.2   Prétraitement pour les techniques de détection <i>in situ</i> basées sur des anticorps ou d'autres ligands d'affinité.....	21
6.10.3   Prétraitement pour les techniques de détection <i>in situ</i> reposant sur une hybridation.....	22
6.10.4   Prétraitement pour les autres techniques de détection <i>in situ</i> .....	22
6.11   Évaluation qualitative de la phase préanalytique de la détection <i>in situ</i> .....	22
<b>Annexe A (informative) Recommandations relatives à la vérification et à la validation des analyses de détection <i>in situ</i> développées par le laboratoire</b> .....	<b>23</b>
<b>Annexe B (informative) Exemple de protocole de préparation du tissu</b> .....	<b>24</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>25</b>

## Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier, de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir [www.iso.org/directives](http://www.iso.org/directives)).

L'attention est attirée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir [www.iso.org/brevets](http://www.iso.org/brevets)).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir [www.iso.org/avant-propos](http://www.iso.org/avant-propos).

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 212, *Laboratoires d'analyses de biologie médicale et systèmes de diagnostic in vitro*.

Une liste de toutes les parties de la série ISO 20166 se trouve sur le site web de l'ISO.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse [www.iso.org/fr/members.html](http://www.iso.org/fr/members.html).

## Introduction

Le diagnostic moléculaire *in vitro*, y compris la pathologie moléculaire, a permis de faire considérablement progresser la médecine. D'autres avancées sont attendues avec les nouvelles technologies d'analyse de la morphologie tissulaire et des biomolécules (telles que les protéines, l'ADN, l'ARN, par exemple) et/ou des métabolites (par exemple, le glucose) dans les tissus humains et les fluides corporels.

En pathologie, la majorité des diagnostics s'établissent à partir d'une coloration *in situ* de coupes de tissu fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE). Dans le cadre de la médecine personnalisée, la coloration histologique classique (par exemple, hématoxyline et éosine) à des fins d'examen morphologique est de plus en plus souvent complétée par des techniques de détection *in situ*, telles que l'immunohistochimie ou l'hybridation *in situ*, ainsi que par l'analyse moléculaire de biomolécules extraites. En oncologie par exemple, de nombreux diagnostics compagnons homologués par des organismes réglementaires s'appuient sur des techniques de détection *in situ* appliquées à des coupes de tissu FFPE. Les avancées en médecine personnalisée et les nouvelles technologies, telles que l'immunocoloration à marqueurs multiples et l'analyse informatique d'images numériques (par exemple, générées à l'aide d'un scanner pour lames) imposent de nouvelles exigences concernant la normalisation des procédures préanalytiques afin d'obtenir des résultats qualitatifs et quantitatifs reproductibles.

Les profils et/ou l'intégrité des biomolécules *in situ* ainsi que leurs positions, quantités et accessibilités pour une détection *in situ* dans des tissus peuvent varier considérablement au cours du processus préanalytique englobant le prélèvement des échantillons primaires, la préparation du tissu, l'inclusion, le transport, le stockage, la réalisation des coupes et le prétraitement en vue d'une détection *in situ*. De ce fait, le résultat d'une détection *in situ* à des fins de diagnostic ou de recherche est peu fiable, voire inexploitable, car l'analyse subséquente ne représentera pas l'état *in vivo* des molécules, mais un profil ou une morphologie artificiel généré pendant le processus préanalytique.

Par conséquent, une normalisation de l'ensemble du processus préanalytique des prélèvements de tissu FFPE destinés à des analyses *in situ* de morphologie et de biomolécules sur des coupes de tissu FFPE à l'aide de différentes techniques de détection *in situ*, est nécessaire.

Des preuves scientifiques démontrent que plusieurs facteurs de la phase préanalytique influencent le résultat (c'est-à-dire la qualité ou le niveau de sélectivité ou de sensibilité) de la détection *in situ* et, de ce fait, peuvent avoir un impact considérable sur les résultats de diagnostic.

Le présent document se fonde sur ces travaux pour organiser et normaliser les étapes des processus dits de la phase préanalytique pour tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) au regard des diverses techniques de détection *in situ*. Le présent document est applicable à la phase préanalytique des techniques de détection *in situ* et couvre l'ensemble du spectre des techniques de détection *in situ*.

Celles-ci incluent notamment (liste non exhaustive):

- la coloration histologique classique, par exemple la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E);
- les techniques histochimiques, par exemple la coloration des lipides, la coloration PAS (de l'anglais « Periodic Acid Schiff »), la coloration au bleu de Prusse ou coloration de Perls, la coloration de Feulgen, l'histochimie enzymatique;
- la coloration immunohistochimique (IHC) ou la coloration par immunofluorescence utilisant des anticorps (anticorps polyclonaux, monoclonaux ou recombinés) ou d'autres ligands d'affinité;
- les techniques reposant sur une hybridation, telles que les techniques d'hybridation *in situ* (HIS) d'ADN ou d'ARN, par exemple l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH, de l'anglais « fluorescence *in situ* hybridization »), l'hybridation *in situ* chromogène (CISH, de l'anglais « chromogenic *in situ* hybridization »), ou l'hybridation *in situ* améliorée à l'argent (SISH, de l'anglais « silver enhanced *in situ* hybridization »);
- l'analyse moléculaire de biomolécules extraites qui peuvent être reliées à une région définie d'une coupe FFPE (par exemple, au moyen d'un séquençage *in situ*, d'une spectrométrie de masse à imagerie).

Dans le présent document, les formes verbales suivantes sont utilisées:

- « doit » indique une exigence;
- « il convient de/que » indique une recommandation;
- « peut/il est admis/permis » indique une autorisation;
- « peut/il est possible » indique une possibilité ou une capacité.

**iTeh Standards**  
**(<https://standards.iteh.ai>)**  
**Document Preview**

[ISO 20166-4:2021](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/49d8dbc8-701c-4218-bd74-567cf1212065/iso-20166-4-2021)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/49d8dbc8-701c-4218-bd74-567cf1212065/iso-20166-4-2021>

# Analyses de diagnostic moléculaire *in vitro* — Spécifications relatives aux processus préanalytiques pour les tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) —

## Partie 4: Techniques de détection *in situ*

### 1 Domaine d'application

Le présent document spécifie des exigences et formule des recommandations concernant le prélèvement, la manipulation, la documentation, le transport, le stockage et le traitement durant la phase préanalytique de prélèvements de tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) destinés à l'analyse *in situ* qualitative et/ou (semi-)quantitative de la morphologie et de biomolécules, telles que des métabolites, des protéines, l'ADN et/ou l'ARN sur des coupes de tissu FFPE à l'aide de différentes techniques de détection *in situ*.

Le présent document s'applique aux analyses de diagnostic *in vitro*, utilisant des techniques de détection *in situ*. Celles-ci englobent les analyses développées en laboratoire réalisées par des laboratoires de pathologie (laboratoires d'histopathologie) ainsi que par des laboratoires de pathologie moléculaire et autres laboratoires de biologie médicale. Il est également destiné à être utilisé par des clients de laboratoires, des développeurs et fabricants de l'industrie du diagnostic *in vitro*, des biobanques, ainsi que par des institutions et des organismes commerciaux spécialisés en recherche biomédicale, de même que des autorités de réglementation.

Le présent document ne s'applique pas à la phase préanalytique de l'analyse d'ARN, de protéines et d'ADN extraits de tissus FFPE, ces biomolécules étant respectivement couvertes par les normes ISO 20166-1, ISO 20166-2 et ISO 20166-3, Analyses de diagnostic moléculaire *in vitro* — Spécifications relatives aux processus préanalytiques pour l'ARN extrait, les protéines extraites et l'ADN extrait.

Des mesures spéciales différentes sont prises pour les processus préanalytiques applicables aux prélèvements de biopsie à l'aiguille fine (BAF). Les mesures applicables aux différents prélèvements BAF (ARN cellulaire extrait, protéines extraites, et ADN génomique extrait) sont respectivement traitées par les CEN WI 00140128, CEN WI 00140126, et CEN WI 00140129, Molecular *in vitro* diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for Fine Needle Aspirates (FNAs) isolated cellular RNA, isolated proteins, and isolated genomic DNA (disponibles en anglais seulement).

NOTE Des réglementations ou exigences internationales, nationales ou régionales peuvent également s'appliquer à des sujets spécifiques traités dans le présent document.

### 2 Références normatives

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 15189, Laboratoires de biologie médicale — Exigences concernant la qualité et la compétence

ISO 15190, Laboratoires de biologie médicale — Exigences pour la sécurité

### 3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions de l'ISO 15189 ainsi que les suivants, s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>;
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <https://www.electropedia.org/>.

#### 3.1 ligand d'affinité

molécules englobant les afficorps, les peptides, les fragments d'*anticorps* (3.3) ou d'autres petites molécules qui interagissent avec des *biomolécules* (3.6) et structures dans une cellule, et qui peuvent être utilisées dans le cadre de techniques de *détection in situ* (3.27)

#### 3.2 température ambiante

température non régulée de l'air environnant

[SOURCE: ISO 20166-1:2018, 3.2]

#### 3.3 anticorps

*protéine* (3.37) (immunoglobuline) produite et sécrétée par les lymphocytes B en réponse à une molécule reconnue comme étrangère (*antigène* (3.4)), et qui est capable de se lier à cet *antigène* (3.4) spécifique

[SOURCE: ISO 16577:2016, 3.10, modifiée — La Note 1 à l'article a été supprimée.]

#### 3.4 antigène

substance qui stimule la production d'*anticorps* (3.3) et qui réagit à leur contact

[SOURCE: ISO 15089:2000, 3.5]

#### 3.5 récupération d'antigènes récupération d'épitopes

procédure(s) permettant de démasquer des *antigènes* (3.4)/*épitopes* (3.14) et de restaurer leurs propriétés de liaison aux *anticorps* (3.3) utilisées en *immunohistochimie* (3.25) en neutralisant les modifications introduites par la *fixation au formol* (3.19), la *préparation du tissu* (3.47) et l'*inclusion en paraffine* (3.33) du tissu

#### 3.6 biomolécule

molécule organique produite chez les organismes vivants qui est impliquée dans les processus métaboliques et de soutien des organismes

Note 1 à l'article: Les *protéines* (3.37), les carbohydrates, les lipides, ou encore l'acide nucléique sont des exemples de molécule organique.

#### 3.7 nettoyage

étape de processus de la *préparation du tissu* (3.47) lors de laquelle un tissu fixé au formol est transféré d'un réactif de *déshydratation* (3.10) vers un produit nettoyant (par exemple, xylène) afin de préparer le tissu à l'*imprégnation* (3.26)



**3.8****ischémie froide**

état d'un tissu suite à son prélèvement de l'organisme jusqu'à sa stabilisation ou sa fixation

[SOURCE: ISO 20166-1:2018, 3.5]

**3.9****décalcification**

technique utilisant des produits chimiques permettant d'éliminer la fraction minérale (calcium inorganique) d'un os ou d'un autre tissu calcifié de sorte à adapter les composants de tissu rigide à la souplesse de la *paraffine* (3.32) pour la réalisation des coupes

**3.10****déshydratation**

étape de processus de la *préparation du tissu* (3.47) destinée à éliminer l'eau d'un tissu fixé au formol en le plongeant dans une série de solutions de réactif de déshydratation de concentration croissante en terminant par une solution exempte (à 100 %) d'eau

**3.11****écart**

écart par rapport à une instruction, une procédure et/ou une méthode approuvées ou à une norme établie

[SOURCE: ISO 15378:2017, 3.7.5 modifiée — Le terme « procédure d'utilisation normalisée (SOP) (3.7.10) approuvée (3.7.1) » a été remplacé par « une instruction, une procédure et/ou une méthode approuvées ».]

**3.12****diagnostic**

identification d'un état de santé sain ou pathologique à partir de ses signes et/ou symptômes, dans laquelle le processus de diagnostic peut impliquer des *analyses* (3.15) et essais pour la classification de l'état d'un individu en catégories ou sous-classes distinctes, laquelle permet la prise de décisions médicales concernant le traitement et le pronostic à établir

[SOURCE: ISO 20166-1:2018, 3.7]

**3.13****ADN****acide désoxyribonucléique**

polymère de désoxyribonucléotides se présentant sous la forme de double brin (ADNdb) ou de simple brin (ADNsb)

[SOURCE: ISO 22174:2005, 3.1.2]

**3.14****épitope**

site de liaison d'*anticorps* (3.3) sur une *biomolécule* (3.6) qui est un *antigène* (3.4)

**3.15****examen**

analyse

ensemble des opérations destinées à déterminer la valeur ou les caractéristiques d'une propriété

Note 1 à l'article: Processus qui débutent par la *détection in situ* (3.27) à l'aide d'*anticorps* (3.3), de sondes d'acide nucléique ou de colorants et qui comprennent toutes sortes d'essais paramétriques ou de manipulations chimiques en vue de réaliser l'analyse quantitative ou qualitative.

[SOURCE: ISO 15189:2012, 3.7, modifiée — Les Notes à l'article 1 à 3 ont été supprimées, la Note 1 à l'article a été ajoutée et « analyse » a été ajouté comme terme privilégié.]

### 3.16

#### **fabricant d'examen**

fabricant d'analyse

entité qui fabrique et/ou produit l'analyse (3.15) donnée

### 3.17

#### **tissu FFPE**

tissu fixé au formol et inclus en paraffine

*échantillons primaires* (3.36)/*échantillons* (3.42) de tissu ayant subi une fixation au *formol* (3.18, 3.19), une *préparation du tissu* (3.47), et une *inclusion en paraffine* (3.33) dans une cassette d'inclusion

### 3.18

#### **formol**

solution aqueuse saturée en formaldéhyde qui, à 100 %, contient 37 % de formaldéhyde en masse (correspondant à 40 % en volume)

[SOURCE: ISO 20166-1:2018, 3.11]

### 3.19

#### **fixation au formol**

traitement d'un *échantillon* (3.42) avec une *solution de formol tamponnée standard* (3.45) à des fins de stabilisation

[SOURCE: ISO 20166-1:2018, 3.12]

### 3.20

#### **pigment formolique**

pigment formolique d'hématine acide  
hématine

granules amorphes à microcristallines noires à marron représentant un artéfact sur des coupes histologiques préparées à partir de tissus fixés au *formol* (3.18, 3.19) ayant une concentration accrue en acide formique, lequel est produit par la réaction d'acide avec l'hémoglobine

### 3.21

#### **macroscopie**

analyse macroscopique

contrôle de prélèvements pathologiques à l'œil nu, au cours de leur traitement à des fins d'analyse (3.15) microscopique ultérieure, en vue d'obtenir des informations de diagnostic

[SOURCE: ISO 20166-1:2018, 3.13]

### 3.22

#### **technique(s) histochimique(s)**

technique(s) de *détection in situ* (3.27) utilisée(s) pour visualiser et caractériser des *biomolécules* (3.6) qui implique(nt) des réactions chimiques avec des groupements, radicaux ou liaisons chimiques donnés des *biomolécules* (3.6) et fourni(ssen)t des informations sur la position *in situ* des *biomolécules* (3.6) dans les *coupes de tissu* (3.49)

Note 1 à l'article: Les carbohydrates, lipides, autres métabolites, *protéines* (3.37), acides aminés, acides nucléiques, pigments, ou enzymes, etc., sont des exemples de *biomolécules* (3.6).

### 3.23

#### **coloration histologique**

technique de *détection in situ* (3.27) entreprise pour préparer des *coupes de tissu* (3.49) en utilisant des colorants histologiques (par exemple, hématoxyline-éosine (HE), chromotrope-bleu d'aniline (CAB)) pour mettre en évidence des caractéristiques de la *coupe de tissu* (3.49) et améliorer le contraste de la *coupe de tissu* (3.49)

**3.24****homogène**

de structure et de composition uniformes

[SOURCE: ISO 20166-1:2018, 3.31]

**3.25****immunohistochimie**

IHC

technique de *détection in situ* (3.27) qui utilise le principe de liaison sélective d'*anticorps* (3.3) à des *antigènes* (3.4) / *épitopes* (3.14) dans des tissus biologiques ou des cellules pour visualiser des *antigènes* (3.4) (par exemple, des *protéines* (3.37)) par microscopie en champ clair

**3.26****imprégnation**

imprégnation à la paraffine

étape de processus de la *préparation du tissu* (3.47) destinée à remplacer le produit nettoyant et à infiltrer un tissu avec de la *paraffine* (3.32) fondue

**3.27****détection *in situ***

technique qui permet de localiser précisément une *biomolécule* (3.6) donnée dans une coupe montée sur lame

EXEMPLE *Immunohistochimie* (3.25) pour la détection de *protéine* (3.37), *hybridation in situ* (3.30) pour la détection d'acide nucléique, *coloration histologique* (3.23), *techniques histochimiques* (3.22), spectrométrie de masse à imagerie MALDI, cytométrie de masse à imagerie, spectroscopie Raman *in situ*.

**3.28****système de détection *in situ***

système de détection

ensemble de réactifs utilisés pour visualiser la liaison de molécules à leur cible *in situ* dans une coupe de tissu (3.49)

Note 1 à l'article: Les *anticorps* (3.3), un *ligand d'affinité* (3.1), et l'acide nucléique sont des exemples de molécules.

Note 2 à l'article: Les systèmes de détection les plus courants pour la *détection in situ* (3.27) sont ceux qui détectent des enzymes et des fluorophores.

**3.29****examen *in situ***

analyse *in situ*

*analyse* (3.15) reposant sur une *détection in situ* (3.27)

**3.30****hybridation *in situ***

HIS ou ISH (de l'anglais « *In situ Hybridization* »)

technique de *détection in situ* (3.27) qui utilise le principe de liaison sélective de sondes d'acide nucléique complémentaires à des fragments d'*ARN* (3.38) ou d'*ADN* (3.13) dans des tissus biologiques ou des cellules pour visualiser des acides nucléiques (par exemple, *ADN* (3.13) ou *ARN* (3.38)) par microscopie en champ clair ou de fluorescence

**3.31****non-conformité**

non-satisfaction d'une exigence

[SOURCE: ISO 9000:2015, 3.6.9, modifiée — La Note 1 a été supprimée.]