Stefan Żeromski pochodził ze zubożałej rodziny szlacheckiej herbu Jelita. Wychował się w Ciekotach w Górach Świętokrzyskich. Jego ojciec Wincenty Żeromski przed powstaniem utracił majątek i aby utrzymać rodzinę, został dzierżawcą folwarków. W 1863 roku wspierał Polaków walczących w powstaniu styczniowym. Żeromski stracił matkę w 1879, a ojca – 1883.

W czasie powstania styczniowego w bitwie pod Czarncą zginął Gustaw Saski (1846–1863), brat cioteczny Stefana Żeromskiego.

W roku 1873 dziewięcioletni Stefan trafił na rok do szkoły początkowej w Psarach. W 1874 roku rozpoczął naukę w Męskim Gimnazjum Rządowym w Kielcach; jego nauczycielem był m.in. Antoni Gustaw Bem. Z tego okresu pochodzą jego pierwsze próby literackie – wiersze, dramaty, przekłady z literatury rosyjskiej. Zadebiutował w 1882 roku w numerze 27 „Tygodnika Mód i Powieści” przekładem wiersza Lermontowa i w „Przyjacielu Dzieci” wierszem „Piosenka rolnika”. Trudności finansowe i początki gruźlicy spowodowały, że gimnazjum ukończył w 1886 roku bez uzyskania matury. W tym samym roku rozpoczął studia w Instytucie Weterynarii w Warszawie (uczelnia nie wymagała matury). Tam zetknął się z ruchem socjalistycznym, działał m.in. w tajnej akcji oświatowej wśród rzemieślników i robotników.

Pod koniec 1908 roku Stefan Żeromski i Rafał Radziwiłłowicz złożyli propozycję Józefowi Piłsudskiemu wstąpienia do wolnomularstwa. Sugerowane związki S. Żeromskiego z wolnomularzami nie znajdują potwierdzenia w bardziej wiarygodnych źródłach, a oparte są na szczegółowym opisie przyjmowania nowego członka do loży wolnomularskiej zamieszczonym w Popiołach. Najprawdopodobniej konsultantem tego fragmentu był jego szwagier – Rafał Radziwiłłowicz, brat żony Oktawii.

W 1889 roku zmuszony został porzucić studia z powodów finansowych i zaczął pracować jako guwerner w domach ziemiańskich, między innymi w Łysowie (obecnie gmina Przesmyki koło Siedlec) i w Nałęczowie. Od roku 1889 jego utwory ukazywały się na łamach Tygodnika Powszechnego, Głosu, Nowej Reformy.

W 1892 roku przebywał krótko w Zurychu, Wiedniu, Pradze i Krakowie. Jesienią tego roku ożenił się z Oktawią z Radziwiłłowiczów Rodkiewiczową, którą poznał w Nałęczowie, po czym wyjechał z żoną i jej córeczką z pierwszego małżeństwa do Szwajcarii, gdzie objął posadę zastępcy bibliotekarza w Muzeum Narodowym Polskim w Rapperswilu. Tam powstawały m.in. Syzyfowe prace. W Szwajcarii zetknął się m.in. z Gabrielem Narutowiczem, Edwardem Abramowskim. W latach 1895 i 1898 ukazały się zbiory opowiadań Żeromskiego.

Na przełomie XIX i XX wieku przyjeżdżał do Kielc z myślą o zamieszkaniu w mieście i prowadzeniu tam działalności kulturalnej. Być może to pod jego wpływem Leon Rygier założył tygodnik postępowo-demokratyczny „Echa Kieleckie”, w którym ukazały się przedruki Ech leśnych i Zemsta jest moją... Żeromskiego.

Po powrocie do kraju w roku 1897 pracował jako pomocnik bibliotekarza w Bibliotece Ordynacji Zamojskiej w Warszawie. Ukazały się wówczas Syzyfowe prace. W 1899 roku Żeromskim urodził się syn Adam. W tym samym roku ukazali się Ludzie bezdomni. W 1904 roku wyszła powieść Popioły, której sukces wydawniczy pozwolił Żeromskiemu porzucić pracę w Bibliotece Ordynacji i przenieść się wraz z rodziną prawie na rok do Zakopanego. Mógł całkowicie poświęcić się pracy pisarskiej. Od chwili wybuchu rewolucji 1905 roku w Królestwie Polskim działał w organizacjach demokratycznych i socjalistycznych, zbliżył się wówczas do Polskiej Partii Socjalistycznej. Ruchowi rewolucyjnemu z lat 1905–1907 poświęcił kilka swoich prac, m.in. opowiadania: Sen o szpadzie, Nagi bruk i Nokturn oraz dramat Róża. Żeromski zainicjował założenia Uniwersytetu Ludowego, organizował kursy dokształcające dla uczniów szkoły rzemieślniczej, w jego domu, tzw. Chacie, prowadzono ochronkę i tajną szkołę. Z jego inspiracji w Nałęczowie powstała robotnicza grupa teatralna pod przewodnictwem rzeźbiarza i publicysty Józefa Gardeckiego. Grupa wystawiła zakazaną wówczas sztukę – III część Dziadów. Wśród widzów był m.in. Bolesław Prus.

W 1909 roku wyjechał z rodziną do Paryża, gdzie mieszkał trzy lata. W 1910 roku podpisał się pod listem otwartym w sprawie pochowania ciała Juliusza Słowackiego na Wawelu, po odmowie biskupa krakowskiego Jana Puzyny. Po powrocie do kraju osiedlił się w Zakopanem. Uczestniczył w zjeździe w Zakopanem w sierpniu 1912 roku, na którym powołano Polski Skarb Wojskowy. W 1913 roku założył nową rodzinę z poznaną w 1908 roku malarką Anną Zawadzką. Owocem tego związku była córka Monika. Po wybuchu I wojny światowej zgłosił się do Legionów Polskich, jednak nigdy nie brał udziału w walkach. Wrócił do Zakopanego. Wspólnie z Janem Kasprowiczem i Medardem Kozłowskim stworzył Organizację Narodową. Działał w pracach Naczelnego Komitetu Zakopiańskiego. Był prezydentem Rzeczypospolitej Zakopiańskiej. 31 lipca 1918 roku zmarł na gruźlicę jego dziewiętnastoletni syn Adam. Żeromski zadedykował mu tekst publicystyczny o tematyce społeczno-politycznej pt. Początek świata pracy.

22 października 1920 roku został członkiem Obywatelskiego Komitetu Wykonawczego Obrony Państwa. W niepodległej Polsce Żeromski zamieszkał w Warszawie, gdzie brał znaczący udział w życiu literackim. Uczestniczył, wraz z Janem Kasprowiczem, w akcji przedplebiscytowej w regionie Powiśla celem przyłączenia tych terenów do Polski, między innymi w Iławie, Suszu, Prabutach, Kwidzynie, Sztumie, Grudziądzu i wielu innych miejscowościach Warmii, Mazur i powiatów nadwiślańskich (Powiśla). Był delegatem na zjazd Związku Zawodowego Literatów Polskich 4 lutego 1922 w Warszawie. Był inicjatorem projektu Akademii Literatury, Straży Piśmiennictwa Polskiego, a w 1925 roku został założycielem i pierwszym prezesem polskiego oddziału PEN Clubu. W latach dwudziestych osiedlił się w Konstancinie-Jeziornie pod Warszawą w willi Świt, a w 1924 prezydent Stanisław Wojciechowski przydzielił mu trzypokojowe mieszkanie na drugim piętrze Zamku Królewskiego w Warszawie. W 1922 roku ukazała się powieść Wiatr od morza, za którą otrzymał Państwową Nagrodę Literacką, a w 1924 roku powieść Przedwiośnie.

Filister honoris causa polskiej korporacji akademickiej Pomerania.

Zmarł 20 listopada 1925 r. Tego dnia – na dwa tygodnie przed własną śmiercią – Władysław Reymont napisał:

Dzisiaj umarł Żeromski, cios to dla mnie okrutny z wielu powodów. Umarł na serce. Był o parę lat starszy ode mnie, ale miał szaloną wolę życia i energię. Strata ta polskiej literatury niezastąpiona. Uwielbiałem Go jako genialnego pisarza. Naturalnie, ta nagła śmierć źle podziałała i na mój stan zdrowia. Teraz bowiem na mnie przychodzi kolej umierania.

Żeromski został pochowany na cmentarzu ewangelicko-reformowanym w Warszawie (F/4/24). W 1928 roku otwarto w Nałęczowie muzeum poświęcone pisarzowi.